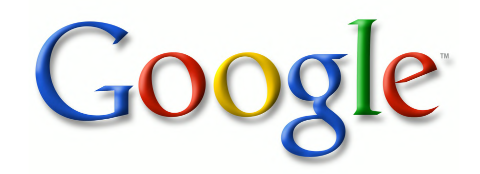
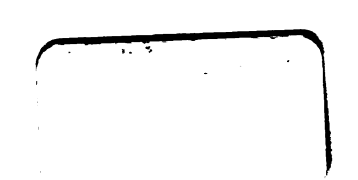





UNIVERSITY
OF CALIFORNIA
No



# Virchows Archiv

für

# pathologische Anatomie und Physiologie

und für

# klinische Medizin.

---

Herausgegeben

von

**Johannes Orth,**

redigiert

von

**Oscar Israel.**

---

*Band 180.*

Folge XVII. Band X.

**Mit 12 Tafeln, 17 Textfiguren und 10 Kurven.**



Berlin

Druck und Verlag von Georg Reimer

1905.

# Inhalt des 180. Bandes.

## Erstes Heft (1. April).



## Zweites Heft (4. Mai).

Virchows Archiv
für
pathologische Anatomie und Physiologie
und für
klinische Medizin.
Band 180. (Siebzehnte Folge Bd. X.) Heft 1.

# I.

# Über Fettinfiltration und fettige Degeneration der Niere des Menschen.

(Aus dem Pathologischen Institut zu Leipzig.)

Von

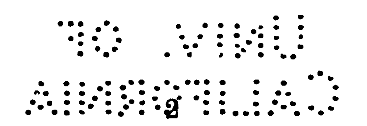
Dr. med. M. Löhlein.

(Hierzu Taf. I.)

## Einleitung.

Die Frage nach dem Wesen der fettigen Degeneration ist gerade in den allerletzten Jahren Gegenstand lebhafter Erörterung gewesen; ich erinnere nur an ihre Diskussion gelegentlich der VI. Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft in Kassel 1903 in den Referaten von Kraus[11] und Ribbert[81], mehreren daran anknüpfenden Vorträgen und zahlreichen Diskussionsbemerkungen. Eine eingehende Darstellung der Literatur kann deshalb an dieser Stelle unterbleiben, um so eher, als vor kurzer Zeit eine umfassende kritische Zusammenstellung derselben von Herxheimer[9] erschienen ist. Endlich ist ganz neuerdings von Dietrich[2a] eine Übersicht über die „Wandlungen der Lehre von der fettigen Degeneration“ veröffentlicht worden.

Gerade bei Untersuchungen über diese Frage der allgemeinen Pathologie ist sehr häufig aus naheliegenden Gründen auf die Niere zurückgegriffen worden, und speziell über






experimentell in diesem Organ erzeugte Verfettungszustände existieren sehr zahlreiche Angaben. Erheblich weniger ausgiebig ist auffallenderweise die Literatur über einschlägige Beobachtungen an der menschlichen Niere; hier ist — von zahlreichen Einzelmitteilungen abgesehen — besonders an mehrere Veröffentlichungen Ribberts[23,24] und seiner Schüler[6] und an von Hansemanns[7] bekannte Arbeit über die „Fettinfiltration der Nierenepithelien“ zu erinnern. In dieser letzteren ist in aller Schärfe eine Scheidung der verschiedenen Verfettungsprozesse im Sinne Virchows vorgenommen und darauf hingewiesen worden, daß nicht alle Bilder von Nierenverfettung als Ergebnis ausgesprochen degenerativer Veränderungen anzusehen sind, daß vielmehr eine ganze Anzahl von Fällen, bei denen die Verfettung das ganze Parenchym in diffuser Verbreitung befällt, als Infiltrationsprozesse streng von den letzteren, die regelmäßig in herdförmiger Verteilung auftreten, abzutrennen sind. Nach dieser Unterscheidung werde auch ich die Beobachtungen gruppieren, die ich mitzuteilen habe; ihre genauere Begründung behalte ich mir vor.

In neuerer Zeit haben wesentlich zwei Untersuchungsergebnisse zur Förderung unseres Einblicks in das Wesen der fettigen Degeneration der Niere beigetragen. Einmal die Feststellung (Rosenfeld u. a.), daß eine chemisch nachweisbare Vermehrung des Fettgehaltes in Fällen schwerer „fettiger Degeneration“ vermißt wird; sodann die Beobachtung von Kaiserling und Orgler[10], daß in manchen solchen Fällen die bisher als Fetttröpfchen angesehenen stark lichtbrechenden Gebilde in den Nierenzellen doppeltbrechend waren, also sicher nicht identisch mit Fett.

Beide Tatsachen zueinander in Beziehung zu bringen — wie es Orgler,[18,19] Rosenfeld[28] u. a. getan haben —, will ich erst nach Mitteilung meiner histologischen Befunde versuchen. Nur eine historische Anmerkung möchte ich an dieser Stelle einschalten: Schon Frerichs[5] ist auf diesen „Widerspruch“ zwischen eigenen mikroskopischen und chemischen Untersuchungsergebnissen aufmerksam geworden und hat ihn dahin gedeutet, daß „nicht alle Körnchen in Brightschen Nieren für Fett zu halten sind, die ihrer Form nach es zu sein scheinen“.

Im folgenden ist der Versuch unternommen, durch histologische Untersuchungen einen Beitrag zum Ausgleich der „maximalen Differenz“, die gerade in der Beurteilung der Nierenverfettung zwischen den Resultaten des Morphologen und des Chemikers bestehen, zu liefern, und zwar ausschließlich an der Hand von Beobachtungen an menschlichen Nieren, deren Verhalten zu allererst völlig klargestellt zu werden verdient. Da das Sektionsmaterial in der Regel nicht hinreichend gut erhalten ist, um Studien der feinen Zellveränderungen zu ermöglichen, ist auch in dieser Arbeit nicht das Hauptgewicht auf diese gelegt worden. Es kam mir vielmehr vor allem darauf an, einerseits die Lokalisation des Fettes in Epithel und Zwischengewebe, andrerseits das Auftreten von fettähnlicher Substanz zu verfolgen.

In meinen Untersuchungen stand mir das Material des Pathologischen Instituts zu Leipzig während der letzten Jahre zur Verfügung. Ich danke Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Marchand für dessen Überlassung, vor allem aber für die freundliche Unterstützung bei seiner Bearbeitung auch an dieser Stelle aufrichtig.

## Über die in pathologisch veränderten Nieren sichtbar werdende fettähnliche Substanz.[1])

Für die histologische Untersuchung von Organen auf Fett und fettähnliche Substanz kommt in erster Linie und als entscheidend die Beobachtung frischer Präparate in Betracht. Wie auch Dietrich[23] bemerkt, bestehen in solchen gewisse Unterschiede zwischen Fetttröpfchen und „Myelinschollen“; die ersteren zeigen fast regelmäßig kreisförmige, lineare Begrenzung, die letzteren unregelmäßigere Gestalt. Die Differenz im Aussehen ist zwar in der Regel deutlich, doch wird man sie auch bei einiger Übung nicht allein zur Unterscheidung beider Substanzen verwenden können; auch scheint mir schon die Einwirkung der Kälte bei der Herstellung von Gefrierschnitten den Unterschied zu verwischen. Die Entscheidung wird des-

[1]) Vgl. meinen Vortrag über das gleiche Thema auf der diesjährigen Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft in Breslau.

halb die Beobachtung mit dem Polarisationsmikroskop bringen müssen. Je nach dem Brechungsvermögen der sichtbaren Tröpfchen wird man „Fett“ und „fettähnliche Substanz“ unterscheiden.

Über die chemische Natur dieser letzteren — vorausgesetzt, daß es sich überhaupt um eine einheitliche Substanz handelt, was nicht mit Sicherheit feststeht — kann bei dem Fehlen spezifischer mikrochemischer Reaktionen nur per analogiam Aufklärung erhalten werden. Die doppelbrechenden Substanzen des Sputums sind nach den Untersuchungen von A. Schmidt[36] und Fr. Müller[16] identisch mit Protagon; das gleiche hat nach seiner Angabe Orgler[19] für die in der Nebenniere unter physiologischen Verhältnissen sichtbare Substanz nachweisen können.

Der analoge exakte Beweis durch Reindarstellung und chemische Analyse wird für die in Nieren beobachtete Substanz auf Schwierigkeiten stoßen. Die morphologische Untersuchung gibt aber einen gewichtigen Anhaltspunkt für die Identität aller der erwähnten anisotropen Substanzen mit Protagon an die Hand, auf den speziell für die Myelinformen des Sputum Fr. Müller hingewiesen hat. Ich meine die bekannte Eigenschaft des Protagon, in zwei verschiedenen optisch anisotropen Kristallformen vorzukommen, die wechselseitig ineinander übergehen, unter Umständen auch übergeführt werden können. Diese Eigenschaft kommt nun den anisotropen „Myelin“formen in der Nebenniere und in der pathologisch veränderten Niere zu.

Das mikrochemische Verhalten der letztgenannten Substanzen ist ebenfalls gleichartig, insbesondere auch (s. u.) ihr Verhalten gegen Sudan und Osmiumsäure. Ich glaube deshalb mit Wahrscheinlichkeit die Identität aller dieser doppelbrechenden Gebilde mit Protagon annehmen zu dürfen und werde für sie — immer im Bewußtsein, daß der exakte Nachweis der Richtigkeit dieser Annahme noch fehlt — im folgenden den Ausdruck Protagon anwenden.

Auf das Vorkommen von nadelförmigen Kristallen wurde ich zuerst bei dem Versuche aufmerksam, Nebennieren und Nieren, die doppelbrechende Substanz enthielten, zu fixieren,

in der Hoffnung, es werde sich ein Ausweg in dieser Hinsicht entgegen den Angaben von Kaiserling und Orgler finden lassen. Streng genommen ist mir das letztere nicht gelungen: immerhin scheint mir ein kleiner Fortschritt in dieser Richtung errungen zu sein.

Stücke einer Nebenniere, deren Zellen bei frischer Untersuchung (Abstrichpräparate, Gefrierschnitte) zahlreiche anisotrope Tröpfchen aufgewiesen hatten, wurden in Müllerscher Flüssigkeit mit Formolzusatz konserviert; nach Auswässern wurden Gefrierschnitte hergestellt; diese zeigten im polarisierten Lichte genau das gleiche Bild wie die frischen. Als ich aber wenige Stunden später die Untersuchung wiederholte — die Schnitte hatten in physiologischer Kochsalzlösung bei Zimmertemperatur gestanden —, fand ich nur sehr spärliche Sphärokristallfiguren mehr vor; dafür lagen teils in den Zellen, teils frei eine große Anzahl anisotroper ganz gleichmäßig gestalteter, leicht geschwungener Nadeln mit etwas verjüngten stumpfspitzig begrenzten Enden vor. Dieselben hatten sehr deutliche Lagebeziehungen zu den wenigen noch vorhandenen Sphärokristallen, denen sie besonders oft mit ihrer konvexen Seite anlagen, so zwar, daß mehrere tangential zu einer kugeligen oder unregelmäßigen rundlichen Myelinscholle gelagerte Nadelkristalle sich kreuzten. Ich gewann sofort den Eindruck, daß die letzteren aus den ersteren Formen hervorgegangen sein müßten; die Gewißheit, daß diese Annahme richtig sei, brachte mir die Beobachtung, daß ich durch einfaches Erwärmen des Objektträgers — Schmelzen der Nadeln — alsbald wieder ausschließlich anisotrope Sphärokristalle erhielt. Nach Größe, Gestalt und optischem Verhalten gleichartige Nadeln waren mir kurz zuvor in Gefrierschnitten von pathologisch veränderten Nieren begegnet; auch diese ließen sich durch Schmelzen in anisotrope Sphärokristalle überführen. Die Erscheinung erwies sich bei der Nachprüfung an zahlreichen Nebennieren und (erkrankten) Nieren wie auch verschiedenen anderen Organen als sehr gewöhnlich.

Eine Anzahl von Belegen für diese Angabe finden sich in den nachfolgenden Beschreibungen der einzelnen untersuchten Organe. Aus einigen Befunden geht hervor, daß zuweilen auch nach der Fixierung in Gefrierschnitten nicht Nadelkristalle, sondern schollen- oder tropfenartige (anisotrope) Gebilde beobachtet wurden. Von Einfluß auf das Auftreten der Nadelformen ist einerseits die Zusammensetzung der Fixierungsflüssigkeit, andererseits in hohem Maße die Dauer von deren Einwirkung; bei längerem Verweilen in den Lösungen beobachtet man regelmäßig die Erscheinung. Auf der anderen Seite darf nicht unerwähnt bleiben, daß man zuweilen auch

in frischen Schnitten der Nebenniere, die nach Gefrierenlassen gewonnen wurden, entweder ausschließlich oder überwiegend Nadelformen antreffen kann; dementsprechend findet man daneben noch größere oder geringere Mengen von „Schollen". Das gleiche kann man zuweilen an Gefrierschnitten pathologisch veränderte Nieren sehen.

Eine Verwechslung dieser Nadeln mit irgendwelchen anderen ähnlich gestalteten Kristallen läßt sich sicher ausschließen, wenn man das Auftreten doppeltbrechender Tropfen beim Schmelzen der ersteren als Kriterium benutzt. Besonders kommen in dieser Hinsicht Fettsäurenadeln, ferner — für die Niere — Harnsäurenadeln in Betracht, die sich optisch ähnlich verhalten wie die des Protagons, übrigens aber schon nach ihrer Gestalt leicht von diesem unterschieden werden können.

Da nun in „frischen" Präparaten im strengen Sinne nahezu immer nur Schollenformen beobachtet werden, bedeutet das Auftreten der Nadeln einen Nachteil; immerhin ist auch nach deren Auftreten an Gefrierschnitten ein Urteil über die ursprüngliche (gröbere) Lokalisation des Protagons zu gewinnen; einen gewissen Vorzug vor dem frischen besitzt zudem das fixierte Material insofern, als es die Herstellung erheblich feinerer Gefrierschnitte ermöglicht.

Dies ist immerhin von Interesse, da keine Aussicht besteht, das in starkem Alkohol lösliche Protagon in Schnitten von eingebetteten Organstücken sichtbar zu erhalten (von der Behandlung mit Osmiumsäure abgesehen, auf die ich später zurückkomme).

Hinsichtlich der Färbbarkeit mit Sudan III kann ich die Angabe von Kaiserling und Orgler bestätigen; die schollenförmigen Myelin- (bezw. Protagon-)Tröpfchen färben sich in verschiedenen Nuancen orangerot und unterscheiden sich in dieser Hinsicht m. E. nicht nachweisbar von Fetttröpfchen. Das optische Verhalten ist dabei nicht ganz konstant; ich muß den beiden genannten Beobachtern zwar zugeben, daß häufig die Eigenschaft der Doppelbrechung verloren geht; sie bleibt aber oft auch erhalten, und zwar wie mir scheint dann, wenn man nur kurze Zeit gefärbt hat. (Zur Färbung verwende ich die von Herxheimer[8] angegebene alkalisch-alkoholische Lö-

sung, die sich mir durchaus bewährt hat; sie hat den großen Vorzug, sehr schnell zu färben.)

Die nadelförmigen Kristalle bleiben — bei kurzer Einwirkung der Sudanlösung — zuweilen ganz farblos; oft nehmen sie einen gelblichen bis gelb-rötlichen Farbenton an; sie bleiben dabei doppeltbrechend.

Aus dieser letzten Tatsache ergibt sich, daß man in Fällen, in denen nebeneinander Fett und Protagon vorkommen, sehr instruktive Bilder an Sudanpräparaten erhalten kann, wenn man sicher ist, daß alles Protagon nadelförmig vorhanden ist. Man kann dann mit starken Vergrößerungen auch ohne Benutzung des Polarisationsmikroskopes die Verteilung beider Substanzen verfolgen, allerdings nur die gröbere Verteilung, denn die ursprüngliche Anordnung des Protagons ist ja bis zu einem gewissen Grade verloren gegangen.

Osmiumtetroxyd wird nach Kossel und Freytag durch reines Protagon nicht reduziert, dagegen tritt eine Reaktion ein, wenn kleine Beimengungen von Lecithin vorhanden sind.[1]) Mit dieser Angabe lassen sich meine Beobachtungen an der doppeltbrechenden Substanz vereinigen; ich kann mich dabei hinsichtlich der schollenförmig vorliegenden Partikel darauf beschränken, ältere, übereinstimmende Angaben zu bestätigen: Eine Schwärzung dieser Schollen (aller?) tritt ein; doch wird bei Behandlung mit verschiedenen Lösungsmitteln, besonders Xylol, die entstandene Substanz größtenteils extrahiert, so

[1]) Auf die Erklärung der Osmiumreaktion und ihrer diagnostischen Bedeutung vermeide ich einzugehen. Ich möchte nur an ein Urteil Fr. Müllers hierüber erinnern, das mir maßgebend zu sein scheint: „Die höher schmelzenden Fette, Stearin, Palmitin und ihre Säuren, geben diese Reaktion nicht, wohl aber Oleïn, Ölsäure und Lecithin; jedoch geben auch reine Präparate von diesen, auf dem Objektträger ausgestrichen, niemals eine so intensive Schwarz- oder Rotfärbung (zu ergänzen: mit Sudan), als wir sie bei der histologischen Untersuchung fetthaltiger Gewebe zu sehen gewohnt sind."

Daraus ergibt sich, daß aus der Reaktion mit Osmiumsäure speziell für die doppeltbrechende Substanz keine Schlüsse zu ziehen sind. Vor allem wird man stets die Möglichkeit des Vorliegens von Mischungen verschiedener Substanzen in Betracht ziehen müssen, etwa von (ölsäurehaltigem) Fett und Protagon oder von letzterem und Lecithin.

resultieren namentlich an Stellen, an denen reichlich fettähnliche Substanz vorhanden gewesen war, blaßgraue diffuse Färbungen; meist heben sich von diesem Grunde einzelne tiefschwarze Pünktchen ab. Auf dieser starken Wirkung des Xylols beruht eine oft ganz auffällige Differenz zwischen den Bildern, die man von einem nach Flemming fixierten Organe nach Einbettung in Celloidin und andrerseits nach solcher in Paraffin erhält; ganz besonders auffällig ist dieser Unterschied bei Amyloidnieren (s. u.). —

(Nach Plačnik soll Tetrachlorkohlenstoff die Nachteile des Xylols als Durchgangsmedium bei der Paraffineinbettung nicht aufweisen, was Dietrich und Hegler bestätigen. Eigene Erfahrungen habe ich nicht.)

Die Nadelkristalle verhalten sich bei der Osmiumbehandlung sehr wechselnd, eine Tatsache, die an sich weder gegen die Einheitlichkeit ihrer chemischen Natur noch gegen die Annahme spricht, daß es Protagonkristalle sind; man braucht nur anzunehmen, daß das verschiedene Verhalten auf Vorhandensein oder Fehlen von „Verunreinigungen" durch Fett oder Lecithin zurückgeführt werden muß.

Die Nadelkonglomerate der Nebennierenrinde reagierten in einem Falle bei Behandlung eines Gefrierschnittes (nach Formolfixierung) mit Flemmingscher Lösung auch nach acht Tagen nicht deutlich mit Osmiumsäure; es trat eine bräunliche Färbung ein, die sich erhielt — auch bei Behandlung mit 75 p. c. Alkohol. Das gleiche Verhalten zeigten ähnliche große Nadelkonglomerate in Zellen einer Niere bei gleicher Anordnung der Beobachtung. In einem anderen Falle dagegen trat bei sehr massenhafter Ablagerung gleichartiger Kristalle in ähnlichen Zellen einer Niere sehr bald nach der Behandlung mit Osmiumsäure diffuse Schwärzung der Konglomerate ein, so daß die Nadelformen darunter ganz verschwanden. Gerade in diesem Falle waren aber auch echte Fetttröpfchen neben doppeltbrechender Substanz sichtbar, so daß hier die Annahme einer Reduktion des Osmiumtetroxyd durch Beimengungen von vornherein nahelag. — Nur in einem Falle (s. u. Fall XI) ist es mir durch Zufall gelungen, in Celloidinschnitten von einer Amyloidniere gleich gestaltete Nadeln grau bis tiefschwarz erscheinen zu sehen.

Aus dem Dargelegten ergibt sich als der einzige zuverlässige Weg zur Beurteilung der Frage, ob Fett oder fettähnliche anisotrope Substanz in einer Niere sichtbar vorliegt, die Beobachtung frischer (oder nach Fixierung in geeigneter Lösung

gewonnener) ungefärbter Präparate unter genauer Berücksichtigung des Lichtbrechungsvermögens. Daneben werden — zur Feststellung histologischer Einzelheiten — die üblichen Einbettungsmethoden herangezogen werden können, besonders nach Fixierung des Materials in Flemmingscher Lösung.

### 1. Diffuse Verfettung der Niere. „Fettinfiltration".

Die Verfettungszustände der Niere werden gewöhnlich in solche aus lokaler Ursache und solche aus allgemeiner eingeteilt. Unter den letzteren wird — mit besonderer Schärfe zuerst durch v. Hansemann — zwischen „Fettinfiltration" und „fettiger Degeneration" geschieden.[1]) Als gröbst orientierendes Moment dient dabei das Erhaltenbleiben der Zellen im ersten, ihr Zugrundegehen im zweiten Falle. Außerdem ist allen reinen „Infiltrations"vorgängen eine diffuse Beteiligung des Parenchyms eigen, allen ausgesprochen degenerativen eine herdförmige Anordnung der Verfettungsbezirke.

[1]) Marchand hat in seinen Vorlesungen seit vielen Jahren den Standpunkt vertreten, daß die Verfettung der Nieren ganz analog zu beurteilen sei wie die der Leber, daß man auch hier sog. Infiltrationszustände von den mit Zerfall der Zellen verbundenen Veränderungen unterscheiden müsse. Charakteristisch für die erstere sei das regelmäßige Auftreten des Fettes zunächst an der Basis der Zellen, in höheren Graden die Erfüllung der Zellen mit großen Fetttröpfchen ohne nachweisbare Zerstörung, so bei Coma diabeticum, bei Vergiftungen, besonders durch Phosphor, und anderen Ernährungsstörungen. Die Nieren verhalten sich hier ganz ähnlich wie bei Tieren (Hunden, Katzen, besonders säugenden) mit normalem Fettreichtum. Diesen stehen die Fälle mit schweren Ernährungsstörungen, besonders bei Amyloiddegeneration und im Anschluß an entzündliche Zustände gegenüber. In allen Fällen setzt das reichliche Auftreten von Fett in den Zellen, wo es normalerweise nicht vorkommt, eine gewisse Schädigung der Zelltätigkeit voraus; in leichteren Graden werden die der Zelle zugeführten fettbildenden Substanzen nicht in der gewöhnlichen Weise verbraucht und häufen sich daher in den Zellen an. Schwere Schädigungen der Zellen können sich bis zum Zerfall steigern, während Fett (oder fettähnliche Substanz) darin auftritt, ohne daß man dessen Herkunft sicher nachweisen kann. In ganz analoger Weise faßt M. auch die sog. fettige Degeneration der Muskelfasern auf.

Von den Verfettungen, die sich aus lokalen Ursachen, im Anschluß an Thrombose oder Embolie von Gefäßen, einstellen, will ich ganz absehen. Von denjenigen aus allgemeiner Ursache bespreche ich zunächst die im engern Sinne als „infiltrativ“ bezeichneten.

Zuvor will ich ganz kurz auf das Sichtbarwerden von Fetttröpfchen in normalen Nieren eingehen. Hierüber liegen übereinstimmende Angaben von Hansemann (ein Fall von Schädelverletzung), Landsteiner (bei einem Hingerichteten), Herxheimer[9], Aschoff[1] (bei Neugeborenen) vor.[1]) Am häufigsten ist in der Niere von Neugeborenen und Foeten Fett in feiner Verteilung in basaler Reihenanordnung in den Epithelien der Tubuli contorti erster Ordnung, in unregelmäßigerer Verteilung in denen zweiter Ordnung anzutreffen. Ich habe einige solche Nieren auf das Brechungsvermögen dieser Tröpfchen untersucht und, wie zu erwarten war, nur isotrope, echte Fetttröpfchen festgestellt.

Das gleiche gilt für das optische Verhalten der starkbrechenden Tröpfchen in allen unter dieser Gruppe besprochenen Fällen, wie ich vorwegnehmen will.

Speziell daraufhin untersucht habe ich 4 Fälle von Nierenverfettung bei Individuen, die im Coma diabeticum gestorben waren. Die Nieren boten sämtlich das bekannte Bild, wie es zuerst treffend von Fichtner[4] beschrieben worden ist, dessen Angaben über die Lokalisation der Fetttröpfchen ich fast wörtlich bestätigen kann. Die Anordnung derselben hat große Ähnlichkeit mit derjenigen der physiologischerweise in den tubuli von Neugeborenen angetroffenen Tröpfchen; sie stellt ausschließlich einen etwas höheren Grad der Ablagerung dar.

Die feinen basalen Fetttröpfchenreihen, die sich in der Niere des Neugeborenen wie in der Coma-Niere in den Epithelien der gewundenen Kanälchen erster Ordnung finden, zeigen — bei der letzteren deutlicher als bei der ersteren — kleine spindelige Verdickungen, d. h. Stellen, an denen die Körnchen entweder größer sind oder sich zu mehreren Reihen bezw. zu einer dreieckigen Figur ordnen.

Diese Anschwellungen entsprechen fast immer der Lage der Kerne: die letzteren erscheinen in der Coma-Niere häufig an ihrer basalen Seite durch die Fetttröpfchen eingedrückt, daher im ganzen nierenförmig. Ganz

[1]) Vergl. auch Trainas[38] einschlägigen Befunde bei Hungerzuständen.

ähnlich ist das Verhalten der Fetttröpfchen in den aufsteigenden Schleifenschenkeln. Dagegen ist deren Anordnung in den Tubuli cont. II ord. und den absteigenden Schenkeln durchaus unregelmäßig; sie umgeben hier in sehr verschiedener Gruppierung die Kerne. (Das Verhalten trifft man in den letztgenannten Epithelien in allen Verfettungszuständen regelmäßig wieder an.)

Die Coma-Niere stellt ein exquisites Beispiel diffuser gleichmäßiger Verfettung (Fettinfiltration) dar, deren Grad sehr verschieden sein kann.

Eine größere Gruppe hierher gehöriger Fälle bilden ferner die bekannten Nierenverfettungen bei Herzleiden. (Daß von Hansemann diese in seiner zitierten Arbeit nicht mit aufführt, liegt wohl ausschließlich daran, daß unter den von ihm in relativ kurzer Zeit gesammelten Beobachtungen eine hierher gehörige zufällig fehlte.) Sie bieten ganz ähnliche Bilder dar, wie die diabetische Niere, mit dem Unterschiede, daß sie außerdem noch mehr oder weniger ausgesprochene Zeichen von Stauung aufweisen. Auf den mikroskopischen Befund brauche ich nicht einzugehen; auf das Brechungsvermögen der Tröpfchen in den Epithelzellen habe ich nur einen einschlägigen (reinen) Fall prüfen können; hier waren alle Tröpfchen isotrop. Kurz erwähnen will ich noch, daß in den Fällen, die ich beobachten konnte, die Verfettung der Epithelien sehr viel höhere Grade erreichte als in meinen Diabetesfällen, so daß vielfach die Tröpfchen und Tropfen die Zellen mehr oder weniger vollständig ausfüllten, immer aber mit deutlicher Bevorzugung der Basis. In einem derartigen Falle waren allenthalben in den verfetteten Epithelzellen ausgesprochene Kompressionserscheinungen und Deformierungen der Kerne zu sehen, die durch die anliegenden Fetttropfen zusammengedrückt erschienen; andere Kerne erschienen pyknotisch, ohne daß eine Kompression durch Fetttropfen nachweisbar war.

Sichere Beispiele für eine Fettinfiltration bei Mästungszuständen bezw. Polysarcie (von Hansemann) beim Menschen sind mir nicht begegnet. Dagegen habe ich mehrfach hohe Grade des Zustandes bei ganz verschiedenen Krankheitsbildern angetroffen, ohne daß ich einen Anhaltspunkt für eine gemeinsame Ursache der Erscheinung angeben könnte. Ich wähle zwei besonders ausgesprochene Fälle aus:

Fall I. Der erste betraf eine 40jährige Frau, die an chronischem Pemphigus verstorben war. (S.-Nr. 2, 1904.) Bei der Sektion fand sich u. a. Fettleber und makroskopisch durch ihre ausgesprochene gleichmäßig feinfleckige mattgelbliche Färbung auffallende Nieren, die sich als ganz exquisit verfettet erwiesen. Von dem mikroskopischen Befunde möchte ich nur eine kleine Beobachtung herausgreifen, die ich in so ausgesprochenem Maße nur in diesem Falle gemacht habe. Neben der ganz gleichmäßigen, sehr hochgradigen Verfettung der Epithelien sämtlicher Tubuli zeigte sich an vielen Glomeruli eine beträchtliche Vergrößerung der Kapselepithelien bis zur Mitte (dem „Äquator") des Knäuels, ja über denselben hinaus; die Zellen waren kubisch bis kurzzylindrisch und vollkommen erfüllt von kleinen und größeren, vielfach sehr beträchtlich großen kreisrunden Fetttropfen, wie sie auch die Epithelien der Kanälchen erster Ordnung aufwiesen. Sie stellten somit das ausgesprochene Bild eines Mästungszustandes dar.

Wenn ich auch in diesem Falle nicht über eine Untersuchung im polarisierten Lichte verfüge, so ist wohl ein Zweifel daran ausgeschlossen, daß es sich um Erfüllung der Zellen mit Fetttropfen gehandelt hat. — Den strikten Beweis hierfür besitze ich für den folgenden Fall, der ein ganz ähnliches Bild darbot:

Fall II. Niere eines 16jährigen jungen Mannes, der wegen Epityphlitis und anschließender diffuser eiteriger Peritonitis innerhalb weniger Tage zwei Laparotomien überstanden hatte. (S.-Nr. 934, 1904.) Leber und Nieren bieten makroskopisch das Bild hochgradiger Verfettung. In frischen Präparaten beider Organe zeigen sich die Zellen von massenhaften, z. T. (besonders in denen der Leber,) sehr großen (isotropen) Fetttropfen durchsetzt. Die Struktur der Niere ganz intakt. Das Zwischengewebe durchaus frei von Fett.

Einen sehr ähnlichen Befund habe ich ferner noch bei einem Säufer erhoben. Allen diesen letztgenannten Fällen ist neben der Verfettung der Niere eine meist sehr hochgradige der Leber gemeinsam. Dies stimmt zu älteren Angaben von Rokitansky.[33]

Eine besondere Gruppe unter den diffusen Verfettungen der Niere bilden diejenigen, die zu dem typischen Bilde der Phosphorvergiftung gehören. Sie unterscheiden sich in einigen später zu erörternden Punkten wesentlich von den bisher besprochenen Fällen, mit denen sie andrerseits so weitgehende Übereinstimmung zeigen, daß ihre Einreihung an dieser Stelle begründet ist.

Bei dem bekannten makroskopischen und mikroskopischen Bilde der Verfettung höchsten Grades, das die menschlichen Nieren nach Phosphorvergiftung darbieten, lag es nahe, gerade für diesen Fall Rosenfelds Behauptung anzuzweifeln, es gebe keine Nierenverfettung und kein Gift, das sie herbeiführe. In einem der beiden Fälle, die in den letzten 4 Jahren hier zur Beobachtung kamen, hatte Herr Professor Siegfried die Freundlichkeit, Fettgehaltsbestimmungen des Organs vornehmen zu lassen. Er teilte als Ergebnis einen Ätherrückstand von 9,70 bezw. 9,94 bei einem Wassergehalt von 76,62 bezw. 76,60 p. c. mit; das bedeutet einen „Fettgehalt" von 41,5 bis 42 p. c., also von mehr als dem doppelten Betrage desjenigen, der von Rosenfeld für normale Nieren angegeben wird. Herr Rosenfeld wollte den einen Fall, dessen Resultat ich ihm in Breslau in einer Diskussionsbemerkung mitteilte, nicht als beweisend ansehen. Um so erfreulicher war mir eine wenige Tage später veröffentlichte Bestätigung der Tatsache auf Grund eines relativ großen Materials.

Vor kurzem sind nämlich von Landsteiner und Mucha die Analysen von 10 Nieren bei Phosphorvergiftung mitgeteilt worden, die ganz ähnliche Zahlen ergeben haben. Die Bedeutung dieser Resultate bespreche ich später. Ich beschränke mich auf die kurze Darstellung meiner Fälle.

Fall III. (S.-Nr. 544, 1902.) 24 jähriges weibliches Individuum; Tod wenige Tage nach Vergiftung mit 75 g Phosphorlatwerge (= 1,5 g Phosphor); Albuminurie hatte bei Lebzeiten nicht bestanden.

Die Nieren von gewöhnlicher Größe; ihre Oberfläche glatt, blaßgelb; die Rinde verbreitert, von mattgelblicher Farbe, von der sich die Glomeruli als rote Pünktchen deutlich abheben.

Mikroskopischer Befund. (Frische Schnitte; Gefrierschnitte nach Müller-Formolbehandlung; Celloidinschnitte nach Flemming-Fixierung). 1. Flemming-Schnitte. Bei schwacher Vergrößerung ergibt sich das charakteristische Bild hochgradiger, ganz allgemeiner Verfettung der Kanälchen der Rinde und eines großen Teiles des Markes; von den schwarzgesäumten Kanälchen heben sich nur die Gefäße und Glomeruli und das spärliche Zwischengewebe ab; außerdem erscheinen Teile der Markstrahlen hell. Bei starker Vergrößerung zeigen sich die Glomeruli ohne pathologische Veränderung. Die Kanälchen verhalten sich in ihren verschiedenen Abschnitten sehr wechselnd: Die Tubuli contorti I. ordin., die in mäßigem Grade erweitert sind, zeigen ihr Epithel der Form nach wohlerhalten; streckenweise ist der Bürstensaum deutlich zu sehen; an anderen Stellen

ist die Begrenzung der Zellen nach dem Lumen zu unregelmäßig wellig, veranlaßt durch kuppenförmig vorspringende Formen. Die Epithelien enthalten ohne Ausnahme sehr reichliche geschwärzte Tropfen, meist von beträchtlicher Größe, sehr häufig solche, die die Kerne im Durchmesser übertreffen, daneben kleinere, aber nur ganz ausnahmsweise „feinste“ Tröpfchen. Demgemäß ist die Zahl dieser Fetttropfen beschränkt, ihre Anordnung erscheint an dünnen Schnitten locker. Sie bevorzugen durchaus den basalen Teil der Zellen, finden sich aber nicht selten außerdem auch in deren innerem Teil. Selten finden sich geschwärzte Tropfen, niemals dagegen desquamierte Zellen im Lumen der Kanälchen. Grau gefärbte Gebilde, oder Tröpfchen, die nur zu einem Teil geschwärzt sind, können auch bei genauer Durchsicht nicht gefunden werden. — Die Tubuli cont. II. ord. zeigen ein ganz anderes Bild: Ihre Epithelzellen sind — wie in vielen anderen beschriebenen Fällen — ganz diffus durchsetzt von kleinsten schwarzen Tröpfchen, die zuweilen sehr zahlreich, in manchen Durchschnitten aber recht spärlich sind. Im Lumen dieser „Schaltstücke“ finden sich hier und da aus intensiv roten Körnchen zusammengesetzte (Fibrin-)Fäden, zuweilen auch homogene Massen. — Nur äußerst spärliche kleinste Fetttröpfchen enthalten die Epithelien der absteigenden Schleifenschenkel, sehr hochgradige Anhäufung von solchen zeigt sich dagegen in denen der aufsteigenden Schenkel, wo die Verteilung auch wieder in verschiedenen Abschnitten etwas wechselt, so zwar, daß im Bereich der Marksubstanz ganz erheblich kleinere und kleinste Tröpfchen in großer Menge und diffuser Verteilung angetroffen werden, im Bereich des eigentlichen Markstrahls häufiger große Tropfen; eine gewisse Bevorzugung des basalen Teiles ist übrigens überall in diesen Kanälchen bemerkbar; wenigstens finden sich die größeren Tropfen ganz vorwiegend in diesem. Die Sammelröhren zeigen nur Spuren von Fett in ihren Epithelien. — Dem Gesagten entsprechend nimmt im ganzen und großen der „Fettgehalt“ der Kanälchen von der Rinde nach dem Nierenbecken zu konstant ab; in der Tat zeigen sich die der Papille angehörigen Teile des Parenchyms auch nahezu völlig frei von Fett. — Äußerst spärliche durch Osmium geschwärzte Körnchen finden sich in den Epithelien der Glomeruli sowie der Kapseln und auch in einzelnen Endothelzellen größerer Blutgefäße und in der unmittelbaren Nachbarschaft von vereinzelten Zwischengewebskernen; doch liegt ihre Zahl und Größe zweifellos in den Grenzen des Normalen. Vollkommen frei aber von Fett zeigen sich die Endothelien zahlreicher daraufhin geprüfter Kapillaren. In Paraffinschnitten ist das Bild in jeder Hinsicht das gleiche; eine Extraktion der reduzierenden Substanz durch Xylol hat demnach nicht stattgefunden. Gefrierschnitte mit Sudanfärbung geben — von Details abgesehen, die man nur an den nach Einbettung erhaltenen Schnitten beurteilen kann — das gleiche Resultat hinsichtlich der Verteilung des Fettes in den Kanälchenabschnitten, ganz besonders auch hinsichtlich der ausgesprochen großtropfigen Anordnung desselben in den gewundenen Kanälchen.

Die Untersuchung im polarisierten Lichte konnte nur noch nachträglich an Schnitten vorgenommen werden, die nach Fixierung in Müller-Formol mit dem Gefriermikrotom hergestellt und nach Färbung mit Sudan III in Glyzerin aufgehoben worden waren. Sie ist deshalb nach dem oben Dargelegten nicht völlig einwandfrei, da die Sudanfärbung das Doppelbrechungsvermögen beeinträchtigen, ja aufheben kann. Sie ergab keinen Anhaltspunkt für das Vorhandensein von Protagon; zieht man die Form der als Fetttropfen angesprochenen Gebilde und ihr Verhalten bei Behandlung mit Osmiumsäure (bei nachheriger Anwendung von Xylol, s. o.) in Betracht, und vergleicht man damit ferner noch die Ergebnisse der chemischen Analysen einschlägiger Fälle, so wird man sicher so viel sagen können, daß weitaus der größte Teil der Tropfen wirklich aus Fett besteht; ob hier oder da in den Zellen ursprünglich auch noch einzelne doppeltbrechende Schollen vorhanden waren, muß dahingestellt bleiben.

Erwähnenswert ist, daß gerade in diesem Falle bei der Beobachtung im dunklen Gesichtsfelde zahlreiche Nadelbüschel in den Epithelzellen aufleuchteten. Von Protagonnadeln unterschieden sich dieselben einerseits durch ihre Form: sie stellten meist garbenartig geordnete, sehr feine und lange Spieße dar; andrerseits war jede Verwechslung durch die Probe des Ausschmelzens zu vermeiden. Nach Erwärmung des Objektträgers trat nicht ein einziges Sphärokristallbild auf.

Leider habe ich auch die Niere des zweiten Falles (S.-Nr. 380, 1904) erst nachträglich und ohne völlig befriedigendes Resultat auf das Vorhandensein von doppeltbrechender Substanz hin untersuchen können. Im übrigen stellte diese Niere ein vollkommenes Analogon der ersten dar, so daß ich auf eine detaillierte Beschreibung verzichten kann; erwähnen will ich nur, daß auch in diesem Falle der Ausfall der Paraffinschnitte des in Flemmingscher Lösung fixierten Materials zugunsten der nahezu gesicherten Annahme sprach, daß in den Epithelzellen ausschließlich reichliche und z. T. sehr große Fetttropfen enthalten seien.

An Gefrierschnitten von der Niere, die bereits monatelang (nach Fixierung in Kaiserlingscher Flüssigkeit) in Glyzerin aufbewahrt worden war, zeigte sich das histologische Bild im ganzen wohlerhalten. Weitaus der größte Teil der Tropfen in den Epithelzellen erschien bei gekreuzten Nicols dunkel; nur hier und da sah man (bei schwacher Vergrößerung) helle Pünktchen aufleuchten, die aber, stärker vergrößert, weder das typische Bild der Sphärokristalle boten, noch auch auf Nadeln oder Konglomerate von solchen schließen ließen. Die hellen Figuren im Gesichtsfeld wechselten bei jeder Änderung der Einstellung des Objektes mit der Mikrometerschraube; im hellen Gesichtsfeld waren an den entsprechenden Stellen unregelmäßig gestaltete schollenförmige Gebilde zu sehen, die

Nephritis doppeltbrechende Körnchen vermißt haben; ich vermute, daß sie auch in diesen Fallen vorhanden gewesen, aber der Beobachtung deshalb entgangen sind, weil die Untersucher wesentlich den Zweck verfolgten, sich einen Überblick über die Häufigkeit des Vorkommens des „Myelins" in den Organen zu verschaffen und deshalb nicht mit starken Vergrößerungen auch nach den kleinsten Partikeln der Substanz gesucht haben. Die Richtigstellung ist unumgänglich nötig, und ich wage sie auf Grund der wenigen Fälle, weil aus den Angaben von Kaiserling und Orgler Fehlschlüsse gezogen worden sind und zwar von Dietrich,[3a] der auf Grund ihrer Angaben annimmt, daß beim Auftreten der Myelinsubstanz „stets an den Zellen stärkere Zerfallserscheinungen, in erster Linie Kernschwund, niemals fehlten".

Außer den beschriebenen habe ich im Laufe der letzten Jahre eine größere Anzahl von akuten Nephritiden nach Scharlach bezw. Masern untersucht, aber insofern nicht vollständig, als eine Prüfung der als „Fett" angesprochenen Tröpfchen im polarisierten Lichte nicht stattgefunden hat. Trotzdem glaube ich einen Fall kurz anfügen zu dürfen, für den ich in den Bildern, die sich nach Einbettung in Celloidin einerseits und in Paraffin (Xylol-Behandlung) andrerseits nach Fixierung in Flemmingscher Lösung ergaben, wenigstens gewisse Anhaltspunkte habe, um mit einiger Zuverlässigkeit über Verteilung von Fett und Protagon auszusagen.

Nach dem oben über das Verhalten der fettähnlichen Substanz gegen Osmiumtetroxyd Dargelegten kann man erwarten, daß man ungefähr wenigstens die Lokalisation der ihr zuzurechnenden Körnchen feststellen kann, wenn man nur diejenigen in Betracht zieht, welche sich ausschließlich im Celloidinschnitt, nicht aber im Paraffinschnitt finden. Die Differenz zwischen beiden ist nun in der Tat sehr auffallend und stimmt genau zu den Befunden, die in den eingehender beschriebenen Fällen mittels des Polarisationsmikroskopes gewonnen worden sind. In beiden Schnitten sieht man reichliche geschwärzte (Fett-)Körnchen in unregelmäßiger Anordnung in den Epithelien der Tubuli contorti II. Ordnung. Aber während in den Paraffinschnitten ausschließlich in dieser charakteristischen Lokalisation geschwärzte Körnchen gefunden werden, sieht man in den Celloidinschnitten außerdem noch feinste im wesentlichen basal angeordnete ebensolche Körnchen in den Tubuli contorti I. Ordnung und im Zwischengewebe, im letzteren regelmäßig in der unmittelbaren Nachbarschaft schmalspindeliger, dunkelrot tingierter Kerne.

Im übrigen sind die Bilder in allen gleichartigen Fällen übereinstimmend; insbesondere findet sich ganz regelmäßig in diesen Anfangsstadien des entzündlichen und des degenerativen Vorganges eine Verfettung der gewundenen Kanälchen zweiter Ordnung, worauf Ribbert hingewiesen hat. Ich möchte meinerseits besonderen Wert auf die Beobachtung der Protagonkörnchen in den Kanälen erster Ordnung legen. Auf das Verhalten von deren Epithelzellen und Zellkernen möchte ich deshalb an der Hand mehrerer untersuchter Fälle noch etwas näher eingehen; es ist so außerordentlich gleichmäßig, daß ich unbedenklich die Ergebnisse, die an verschiedenen Nieren gewonnen sind, gemeinschaftlich besprechen kann. Der Beschreibung liegen ausschließlich Untersuchungen an Celloidinschnitten von Material, das in Flemmingscher Lösung fixiert war, zugrunde: die Färbung geschah mit Safranin.

Durch Osmium geschwärzte Körnchen finden sich in den Epithelien der Kanälchen erster Ordnung in sehr wechselnder Menge; ein großer Teil der in einem Schnitt getroffenen Tubuli ist ganz frei davon, andere zeigen einen nahezu regelmäßigen feinen Saum solcher Körnchen an der Basis, ganz ähnlich wie man ihn in der Niere des Neugeborenen oder bei Coma diabeticum antrifft; wieder andere enthalten erheblich zahlreichere, stets kleine Körnchen, die ganz vorwiegend zwischen der Membrana propria und der basalen Seite des Kernes angeordnet sind, zuweilen aber den Kern von allen Seiten umgeben; auch im letztern Fall ist stets die größte Menge der Tröpfchen an dessen basaler Seite angehäuft. Bemerkenswert ist noch, daß keineswegs alle Epithelzellen eines Kanälchendurchschnittes gleichmäßig „verfettet" erscheinen, vielmehr oft erhebliche Differenzen in dem Gehalt an geschwärzten Körnchen an benachbarten Zellen bestehen.

Ganz ähnlich ist der Befund an den aufsteigenden Schleifenschenkeln. Die Kerne der Epithelzellen zeigen im allgemeinen in ihrer überwiegenden Mehrzahl normale Größe, kreisrunde Form, scharflinige Begrenzung und verhalten sich auch gegen Safranin wie diejenigen gesunder Nieren. Es findet sich aber andrerseits in diesen Fällen ganz regelmäßig sowohl in den deutlich „verfetteten" als auch in den übrigen Epithelien eine Anzahl von Kernen mit mehr oder weniger ausgesprochenen Veränderungen; einerseits solche, die kreisrund, aber erheblich kleiner als normal sind und eine diffuse kräftig rote Farbe angenommen haben, andrerseits aber auch solche von erheblich modifizierten Formen. Diese Gestaltveränderung geht zuweilen so weit, daß man nur schwer eine Verwechslung mit einem durch das Epithel durchtretenden Leukocyten ausschließen kann, zumal da auch diese unregelmäßig geformten Epithelzellkerne sich intensiver färben als

normale. Nirgends aber habe ich auch an diesen schwer veränderten Kernen Erscheinungen angetroffen, die auf eine Abschnürung von Teilen hingewiesen hätten. Bemerkenswert ist ferner, daß Kernveränderungen und Auftreten geschwärzter Körnchen im Protoplasma keineswegs parallel laufen; einerseits trifft man die ersten in ausgesprochener Weise auch in nicht verfetteten Epithelien, andrerseits trifft man in Zellen, die sehr zahlreiche schwarze Körnchen aufweisen, Kerne von ganz normalem Aussehen. Diejenigen der meist nur in spärlicher Zahl anzutreffenden desquamierten Epithelzellen zeigen regelmäßig deutliche Kernveränderungen, keineswegs aber immer die höchstgradigen.

Aus den dargelegten Befunden lassen sich keine Anhaltspunkte dafür gewinnen, daß die geschwärzten Körnchen in direkter Beziehung zu den Kernveränderungen stehen, oder gar als ein Produkt des Kernzerfalles anzusehen sind, wie diejenigen, die Dietrich und Hegler[3] bei der Autolyse beobachtet haben. Alle Bilder, die man gerade in diesen, z. T. nachweislich sehr frühen Stadien „fettig degenerativer" Prozesse antrifft, lassen sich am einfachsten erklären, wenn man Kernveränderungen und Auftreten jener Körnchen als Folge der gleichen schädlichen Einwirkung ansieht.

Bei der Besprechung der subakuten Nephritis kann ich mich sehr kurz fassen. Was zunächst das Wesen der stark lichtbrechenden Tröpfchen anlangt, die in einschlägigen Fällen zur Beobachtung kommen, so kann ich für einen solchen (S.-Nr. 964, 1904) die Angaben von Kaiserling und Orgler wörtlich bestätigen, daß alle (oder nahezu alle) in den reichlich vorhandenen „Verfettungsbezirken" auf den ersten Blick als Fetttröpfchen imponierenden Gebilde doppeltbrechend waren. Ganz ähnlich verhielt sich ein zweiter Fall (S.-Nr. 979, 1904).

Gerade bei subakuter Nephritis findet sich Fett und fettähnliche Substanz zuweilen in sehr großen Mengen im Zwischengewebe, und zwar liegen die Tröpfchen auch hier stets in der Nachbarschaft stark tingibler spindelförmiger Kerne in einer so regelmäßigen Gruppierung, daß man geradezu hiernach auf die Gestalt der zugehörigen Zellen schließen kann, deren Grenzen an sich nicht erkennbar sind.

## Chronische Nephritis und Granular-Atrophie.

In den Verfettungsherden, die man bei chronisch-entzündlichen Veränderungen der Niere antrifft, habe ich in allen untersuchten Fällen doppeltbrechende Körnchen gefunden, doch auch hier sehr häufig neben isotropen, echten Fetttröpfchen. Die Lokalisation der ersteren in Epithel und Zwischengewebe ist wechselnd und in mehrfacher Hinsicht von besonderem Interesse. Ich gebe deshalb die mikroskopische Beschreibung einiger solcher Fälle genauer wieder und beginne mit einem Fall von Schrumpfniere mit schweren Veränderungen der Arteriolen (Jores).

Fall VI. S.-Nr. 898, 1904. 70jähriger Invalide. Atherosklerose-Schrumpfniere. Apoplexie.

Mikroskopischer Befund. Um Wiederholungen zu vermeiden, gebe ich zunächst eine kurze allgemeine Beschreibung der Strukturveränderungen, um die stark lichtbrechenden Substanzen später für sich zu besprechen.

In der erheblich verschmälerten Rinde wechseln unregelmäßig gestaltete, ausgedehnte Bezirke mit stark verbreitertem, meist kernarmem, zuweilen von dichten Rundzellenanhäufungen durchsetztem Zwischengewebe und spärlichen, engen („kollabierten“) Kanälchen und niedrigem Epithel mit anderen ab, die bei geringer oder ganz fehlender Verbreiterung des Zwischengewebes weite Kanälchen mit regelmäßigen, protoplasmareichen Epithelzellen enthalten.

Die Lumina der dilatierten Tubuli sind fast durchweg frei — von feinen Netzen abgesehen, die allenthalben niedergeschlagen sind. Hier und da enthalten sie einige desquamierte Zellen. Die Epithelien sind nahezu allenthalben wohlerhalten und weisen auf große Strecken hin noch den regelmäßigen „Bürstensaum“ auf. Ihre Kerne zeigen zum überwiegend größeren Teil normale Verhältnisse, nicht ganz wenige sind „pyknotisch“. Die kollabierten Kanälchen haben entweder gar kein Lumen oder häufig ein relativ weites, das aber von homogenen „Cylindern“ ausgefüllt ist. Ihre Epithelzellen sind abgeflacht, die Kerne ebenfalls; die letzteren erscheinen dichtgedrängt. Unmittelbar unter der Oberfläche ist der Wechsel der Schrumpfungsherde mit den Bezirken dilatierter Kanälchen nahezu regelmäßig, dem makroskopischen Befunde entsprechend. Hier sind die verbreiterten Zwischengewebszüge meist sehr dicht mit Rundzellen durchsetzt. Die Marksubstanz weist eine diffuse, annähernd gleichmäßige Verbreiterung des Zwischengewebes auf, das hier allenthalben kernarm ist. — Eine detaillierte Beschreibung der Veränderungen der Malpighischen Körperchen unterlasse ich absichtlich. Besonders in den Schrumpfungsherden finden sich zahlreiche vollkommen verödete

Knäuel, die mit der streifig verdickten Kapsel fest verwachsen sind; in der Nähe der dilatierten Kanälchen finden sich andere, die ein dem normalen ähnliches Bild darbieten; alle aber weisen mehr oder weniger schwere Veränderungen auf: ihre Kapseln sind in geringerem oder höherem Grade streifig verdickt; eine oder mehrere Schlingen zeigen homogene Beschaffenheit. — Von den Arterien zeigen die größeren nur eine diffuse, gleichmäßige Verdickung der Intima, die kleineren — von der Größe der Vasa afferentia — dagegen durchweg Veränderungen, die bei der Besprechung der Verfettungszustände zu erörtern sind.

Zur Untersuchung auf Fett und fettähnliche Substanzen wurden zunächst vom frischen Organe Abstriche, Doppelmesserschnitte und Gefrierschnitte hergestellt. Über die Verteilung stark lichtbrechender Substanzen geben die letztern die beste Auskunft. Bei schwacher Vergrößerung erscheinen besonders auffällige dunkle Massen im Zwischengewebe der Schrumpfungsherde namentlich dicht unter der Rinde, daneben feinere dunkle Streifchen und Streifen in großer Zahl, den Bindegewebszügen entsprechend, diese gewissermaßen hervorhebend. In den Kanälchen kann man erst bei etwas stärkerer Vergrößerung stark lichtbrechende Tröpfchen unterscheiden, und zwar hauptsächlich im Epithel kollabierter Tubuli; feine basal angeordnete einfache Körnchenreihen finden sich auch in einzelnen dilatierten Kanälchen mit gut erhaltenem Epithel. Die dunklen Streifen im Zwischengewebe lösen sich in zahllose, meist sehr kleine, rundliche, aber durchaus nicht überall kugelrunde Tröpfchen auf, die erwähnten dickeren „Massen" erweisen sich als dichte Konglomerate von unregelmäßig länglich runden, biskuitförmigen und ähnlichen, sehr ungleichmäßig gestalteten Gebilden von starkem Lichtbrechungsvermögen; auch mit der Immersion sind nirgends darunter nadelförmige Kristalle zu entdecken. Tröpfchen und Haufen von solchen von starkem Glanz finden sich ferner noch in den verdickten Schlingen der Glomeruli, die eine homogene Beschaffenheit aufweisen, und zwar entweder an der dem Schlingenlumen zugekehrten Fläche oder in der homogenen Wand der Schlinge selbst. Ferner finden sie sich in den kleineren Arterien unmittelbar unter dem Endothel oder auch in den tieferen Schichten der verdickten Intima, wie sogleich näher zu erläutern ist.

Endlich liegt in einem eigentümlichen Hohlraum dicht unter der Oberfläche eine ganze Anzahl sehr großer kugeliger Gebilde von sehr starkem Lichtbrechungsvermögen, eingebettet in eine in grober Netzform geronnene (Eiweiß-)Masse. Der Hohlraum hat die zwei- bis dreifache Breite der Tubuli contorti der Umgebung und eine noch erheblich beträchtlichere Länge. Die nächstliegende Annahme, daß es sich um ein dilatiertes Kanälchen handle, wird aus einer ganzen Anzahl von Gründen unwahrscheinlich. Vor allem hat der Raum keine abgerundete Gestalt, sondern es erstrecken sich von ihm aus in die Winkel zwischen den benachbarten Kanälchen spitze kurzzipflige Vorsprünge; das ganze Gebilde erhält dadurch eine unregelmäßig vieleckige Gestalt. Auch läßt sich von

den Wandbestandteilen eines Harnkanälchens weder ein Rest von gut erhaltenem Epithel, noch eine Andeutung der Membrana propria mehr nachweisen. Am auffälligsten ist ferner, daß an einer Stelle einer der erwähnten zipfelförmigen Fortsätze sich neben einer Blutkapillare noch eine Strecke weit zwischen deren Wand und der Membrana propria eines benachbarten Harnkanälchens verfolgen läßt. Endlich findet sich zwar weder ein epithelialer noch ein an Endothelien erinnernder Wandbelag; im Lumen liegen aber außer den großen Kugeln auch noch eine Anzahl freier runder Zellen mit teils kreisrundem, teils länglich rundem oder auch bohnen- bezw. nierenförmigem Kern, dessen Größe beträchtlich hinter derjenigen von Nierenepithelzellkernen zurücksteht. Diese Zellen erinnern nach ihrer Größe und ihren Kernformen lebhaft an abgestoßene Lymphendothelien. wie man sie besonders häufig bei entzündlichen Prozessen am Lymphapparat sieht. Alle diese Tatsachen scheinen mir dafür zu sprechen, daß es sich hier nicht um ein ektasiertes Harnkanälchen, sondern um ein sehr stark ausgedehntes kleines Lymphgefäß handelt. — Die kleinen runden Zellen enthalten einzelne kleine hellglänzende Kügelchen; von den großen kugeligen Gebilden, die alle ganz scharfrandig begrenzt sind, bestehen einzelne anscheinend ganz aus kleinen rundlichen stark lichtbrechenden Körnchen, die vollkommen lückenlos aneinander liegen; andere enthalten dazwischen einzelne und zu kleinen Büscheln angeordnete leicht geschwungene Nadeln von der Größe und Gestalt der Protagonkristalle, endlich dritte enthalten ausschließlich große Mengen dieser letzteren.

Die erwähnten stark lichtbrechenden Tröpfchen — in allen angeführten Lokalisationen — erweisen sich im polarisierten Lichte zum weit überwiegenden Teil als anisotrop, und zwar fast durchweg als typische Sphärokristalle. Auch die „Nadeln“ sind doppeltbrechend, ebenso durch Schmelzen aus ihnen gewonnene Tropfen. Daneben kommen aber auch isotrope Tröpfchen in beträchtlicher Zahl vor. Am leichtesten ist dies an dilatierten Tubuli contorti festzustellen, in denen eine einzige Reihe solcher Tröpfchen an der Basis der Zellen vorliegt; diese ergeben sich an zahlreichen untersuchten Stellen als einfachbrechend. Sehr viel schwieriger ist die Entscheidung an Stellen, wo reichlich anisotrope Kristalle vorhanden sind; bei genauer Prüfung bin ich aber auch hier zu einem positiven Ergebnis hinsichtlich der isotropen Tröpfchen gekommen. In den Glomeruli und den kleinen Arterien trifft man häufig in dieser Hinsicht eine ganz scharfe Scheidung nach Gruppen von Tröpfchen. Beispielsweise habe ich in einer Arteriole unmittelbar unter dem wohlerhaltenen Endothel eine Gruppe dichtgedrängter Tröpfchen gefunden, die sämtlich doppeltbrechend waren, während in der verdickten Wand etwas tiefer gelegen eine ganz gleichartig aussehende Gruppe aus lauter Elementen bestand, die diese Eigenschaft nicht besaßen.

Bevor ich den Fall verlasse, möchte ich auf das eigenartige, und, wie ich glaube, charakteristische Verhalten der kleinen Gefäße noch eingehen. Dasselbe präsentiert sich am besten an Präparaten, die mit

Sudan III und Haematoxylin gefärbt sind. Diese erinnern in ausgesprochener Weise an die von Jores bei der letzten Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft in Berlin (1904) gezeigten Präparate. An solchen Schnitten fallen schon bei ganz schwacher Vergrößerung namentlich in der Nähe größerer Arterienäste und ferner häufig neben einem Glomerulus intensiv rote Ringe und Halbringe auf, die sich bei stärkerer Vergrößerung als Bestandteile kleiner Arterienäste darstellen. Diese letztern besitzen ein relativ sehr enges Lumen, wohlerhaltenes Endothel und stark verdickte Wand, deren innere Schicht in mehr oder weniger großem Umfang purpurrote Färbung angenommen hat, während nach außen davon, oft ganz scharf von ihr geschieden, eine schwach bläulich gefärbte, kernlose Schicht folgt, die im ungefärbten Zustand einen eigentümlichen matten Glanz aufweist und sich hierin wie auch in ihrem färberischen Verhalten genau so darstellt, wie die homogenen, „verödeten" Glomerulusschlingen. Daß diese letzteren häufig ebenfalls durch Sudan III intensiv färbbare Tröpfchen enthalten, geht aus dem oben für die frischen Präparate Gesagten hervor. Die diffuse Rotfärbung der Arteriolenwände läßt sich bei Anwendung der Immersion übrigens auch auf zahlreiche kleinere und größere „Tröpfchen" zurückführen. Interessant scheint mir noch ein kleiner Einzelbefund an der Abgangsstelle einer solchen kleinen Arterie von einem etwas größeren Stämmchen. Während die Wand dieses letzteren vollständig frei von Tröpfchen ist, die mit Sudan färbbar wären, beginnt sofort nach dem Austritt der Arteriole deren Wand die geschilderte Beschaffenheit in ausgesprochener Weise zu zeigen.

Präparate, die nach Fixierung in Müller-Formol hergestellt werden, (Gefrierschnitte), bieten genau das gleiche Bild, insbesondere sind allem Anschein nach sämtliche isoliert liegenden kleinen Sphaerokristalle in dieser Form erhalten; wenigstens läßt sich in deren Menge zwischen den Gefrierschnitten vom frischen und denen vom konservierten Material keine Differenz feststellen. Dagegen sind aus den dickeren Massen im Zwischengewebe nach der Fixierung Nadelkonglomerate hervorgegangen, die vollkommen den in anderen Fällen, insbesondere auch den in Nebennieren beobachteten gleichen.

Eine Deutung des Befundes ist nur in einem Punkte erforderlich, nämlich hinsichtlich der beschriebenen großen Zellen in einem als ektasiertes Lymphgefäß angesprochenen Lumen. Ich verschiebe dieselbe zugunsten des folgenden Falles, dessen Beschreibung sie erleichtern wird.

Fall VII.[1]) S.-Nr. 570, 1904. 34jährige Frau. Tod an kombiniertem Herzklappenfehler (chronische Endocarditis der Aorta nnd Mitralis), chro-

[1]) Präparate von diesem Falle habe ich gelegentlich meines Vortrages „Über die in pathologisch veränderten Nieren sichtbar werdende fettähnliche Substanz" der VII. Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft zu Breslau demonstriert.

nischer Pneumonie mit Synechia pleurae beiderseits; chronische interstitielle Nephritis mit eigentümlicher Verfettung der Nieren. Makroskopischer Befund der letzteren: Beide Nieren von mittlerer Größe (11,5 und 12 cm lang, 4,5 cm breit). Die fibröse Kapsel an einzelnen Stellen festhaftend. Die Oberfläche im ganzen glatt, hier und da leicht eingezogen, von graurötlicher Farbe mit zahlreichen rundlichen und vieleckigen Fleckchen von intensiv gelblich-weißer Farbe. Das Parenchym mäßig blutreich; die Rinde von mittlerer Breite, ihre Streifung an den meisten Stellen deutlich; in der Rindensubstanz ganz unregelmäßig verteilt finden sich zahlreiche bis nahezu stecknadelkopfgroße, intensiv weißlich-gelbliche Fleckchen von rundlicher oder polygonaler, häufig deutlich zackiger Form. Die Marksubstanz ist ganz frei von diesen Fleckchen. Nierenbecken und Ureteren o. V.

Die mikroskopische Untersuchung (vgl. Fig. 2 und 3, Taf. I) fand teils an frischen Gefrierschnitten, teils an solchen nach Müller-Formol- oder Formol-Fixierung statt, ferner wurden Paraffin- und Celloidinschnitte von Stücken hergestellt, die mit diesen Konservierungsmitteln, zum Teil auch mit Flemmingscher Lösung behandelt waren. Um Wiederholungen zu vermeiden, gebe ich zunächst unter Kombination der verschiedenen Befunde eine kurze übersichtliche Darstellung des Ergebnisses, um die Verteilung von Fett und fettähnlicher Substanz später besonders zu behandeln:

Die Struktur der Rinde ist im großen und ganzen gut erhalten, das grobe Bild daher (nach Alkoholextraktion) an Schnitten von eingebettetem Material von der Norm nicht auffällig abweichend. Die Glomeruli zeigen an verschiedenen Stellen sehr verschieden hochgradige Veränderungen: einzelne bieten das Bild völliger Verödung und bilden nahezu homogene, mattglänzende, rundliche Gebilde; zahlreiche andere weisen im Inneren noch einen in der Form einigermaßen wohlerhaltenen Gefäßknäuel auf, dessen Schlingen aber größtenteils der Bowmanschen Kapsel prall anliegen und blutleer sind; die Kapsel selbst zeigt häufig in ausgesprochener Weise Verdickung mit konzentrischer Schichtung und geht kontinuierlich in das an solchen Stellen allenthalben, aber nur in geringer Ausdehnung verbreiterte, kernarme, derbfaserige Zwischengewebe über. Hier und da findet man, namentlich unmittelbar unter der Oberfläche auch etwas größere Herdchen von vermehrtem, kernarmem Bindegewebe; im Bereiche der Marksubstanz ist dasselbe überall etwas verbreitert. Die Kanälchen der Rinde sind — von den spärlichen Schrumpfungsherden abgesehen, in denen sie kollabiert sind — durchweg ziemlich weit, ihr Lumen meist frei; hier und da, besonders in gewundenen Kanälchen zweiter Ordnung, trifft man homogene Cylinder an. — Die Arterien ohne pathologische Veränderungen. Die genauere Beschreibung des Zwischengewebes s. u.

Die Untersuchung auf sichtbares Fett und fettähnliche Substanz fand zunächst an frischen Gefrierschnitten statt. Hier zeigten sich einzelne Gruppen gewundener Kanälchen im durchfallenden Lichte dunkler als der

überwiegende Rest; bei stärkerer Vergrößerung ließ sich leicht feststellen, daß ihre Epithelien zahlreiche, stark lichtbrechende Tröpfchen enthalten; gleichwertige Tröpfchen finden sich in sehr großer Zahl im benachbarten Zwischengewebe in deutlicher Lagebeziehung zu dessen spindelförmigen, schmalen Kernen, deren Gestalt sich der Wölbung der Harnkanälchen anpaßt. Im polarisierten Lichte erweist sich ein erheblicher Teil dieser Tröpfchen als anisotrop.

Den auffälligsten Befund ergeben diejenigen Stellen, die schon bei makroskopischer Betrachtung als gelbe Fleckchen imponierten. Diesen letztern entsprechen bei schwacher Vergrößerung im durchfallenden Lichte dunkel erscheinende unregelmäßig zackig gestaltete Massen, die entweder isoliert liegen oder zu strangförmigen und netzartigen Bildungen zusammentretend einzelne Harnkanälchen und Kanälchengruppen mehr oder weniger vollständig mit einem unregelmäßig breiten Saum umgeben, in welchem an Stellen, wo die Kuppen mehrerer Harnkanälchen aneinanderstoßen, besonders plumpe, vieleckige, dunkle Knotenpunkte auffallen. Die Breite dieser „Säume" ist wechselnd, übertrifft aber an manchen Stellen noch diejenige eines Kanälchens. Ihre Anordnung erinnert in auffälliger Weise an diejenige der Blutkapillaren des Parenchyms. — Bei stärkerer Vergrößerung lassen sich die dunklen Massen als unregelmäßig höckrige, mattglänzende Konglomerate von rundlichen schollenförmigen Gebilden erkennen, die nicht die regelmäßige kugelige Gestalt der Fetttröpfchen besitzen; im polarisierten Lichte zeigen sie an geeigneten Stellen (wo sie nicht zu dick gelagert sind), Doppelbrechung. Gegen Säuren sowohl als Alkalien erweisen sie sich resistent, durch Alkohol werden sie gelöst; es handelt sich also um einen fettähnlichen Körper.

Nach Einwirkung von Formollösung resp. Müllerscher Flüssigkeit mit Formolzusatz zeigen sich an Stelle der beschriebenen mattglänzenden Massen durchweg Konglomerate von Nadelkristallen, die ganz die Größe und Gestalt der unter gleichen Bedingungen in der Nebenniere auftretenden Nadeln haben. Beim Schmelzen treten aus denselben doppeltbrechende Tropfen aus. — Auch in den Epithelzellen und im Zwischengewebe treten zahlreiche gleichartige, oft etwas kleinere Nadeln auf.

Bei Färbung von Gefrierschnitten von fixiertem Material mit Scharlachrot (nach Herxheimer), nehmen die zahlreichen Fettröpfchen, die in Epithelien und Zwischengewebe liegen, eine purpurrote, die Nadeln dagegen eine schwach orangegelbe Farbe an.

Mit Osmiumsäure behandelt, geben sowohl die tröpfchenförmigen Gebilde als auch die Nadelkonglomerate eine tiefschwarze Färbung, die sich in Celloidinschnitten länger erhält als in Paraffinschnitten. In letzteren sieht man gewöhnlich — bei Verwendung von Xylol als Durchgangsmedium — von Anfang an die Stelle der Konglomerate nur durch einen schwachgrauen Farbton gekennzeichnet; oft heben sich von diesem Grunde ganz kleine schwarze Pünktchen ab. — Alle angeführten Tatsachen sind mit der Annahme vereinbar, daß wir es mit sehr reichlichen Anhäufungen

von Protagon zu tun haben. Es fragt sich zunächst, wo diese Ablagerung stattgefunden hat. An Präparaten, die neben der Sudan- oder Scharlach-Färbung noch einer Kernfärbung mit Haematoxilin unterworfen wurden, sieht man, daß die Nadelkonglomerate durchweg in Beziehung zu rundlichen oder unregelmäßig zackig gestalteten Kernen stehen, die in ziemlich großen Abständen und ungleichmäßiger Verteilung zwischen ihnen sichtbar werden. Schon dies legt — neben der eigentümlich netzartigen Anordnung der Kristallmassen — den Gedanken nahe, daß dieselben in Zellen eingeschlossen sind. Diese Annahme wird sichergestellt, wenn man das Protagon (?) mit Alkohol extrahiert. Dann hinterbleiben genau entsprechend den Nadelanhäufungen strang- und ballenförmige Verbände von großen hellen Zellen, die im ganzen kugelig gestaltet — offenbar durch Abplattung — mehr oder weniger von der Kugelform abweichende Konturen zeigen. An Celloidinschnitten kann man in diesen Zellen, deren Leib eine schwache Protoplasmafärbung annimmt, sehr deutlich nadelförmige Lücken erkennen, die sich in den verschiedensten Richtungen durchkreuzen. Die Deutung dieser Zellen ergibt sich aus der genauen Bestimmung ihrer Lage im Gewebe. Man kann sich überall leicht davon überzeugen, daß sie unmittelbar an die Tunicae propriae der Harnkanälchen bezw. an die Wände der Blutkapillaren angrenzen, dieselben hier und da förmlich einscheidend. Konnte man beim ersten Anblick der „Fettmassen" auf den Gedanken kommen, daß sie ihre Entstehung verfetteten und zusammengesinterten Kanälchen verdanken, so ist diese Auffassung bei genauerer Betrachtung der netzartigen Verbände sogleich anszuschließen. Ich brauche deshalb kaum zu erwähnen, daß nirgends eine Andeutung von einem Übergang verfetteter Kanälchen in die beschriebenen Zellstränge zu finden ist. Das letztere gilt auch für ihr Verhalten zu den Blutkapillaren, von denen sie überall scharf geschieden sind.

Nun weist ihre ganze Anordnung aber auf eine Zugehörigkeit der Zellen zu einem präformierten Kanalsystem hin, und das einzige solche, das nach dem Gesagten noch in Betracht kommt, ist das der Lymphkapillaren. Zu der Annahme, daß die großen Zellen veränderte Lymphendothelien darstellen, paßt neben allem anderen ganz besonders ihr Verhalten an der Peripherie der Stränge und Netze, die sie bilden; hier sieht man häufig das helle Protoplaxma einer solchen Zelle sich in einem schmalen Ausläufer zwischen die Membranae propriae zweier Kanälchen oder zwischen eine solche und ein Blutgefäß hineinerstrecken, ganz allmählich immer mehr sich zuspitzen und schließlich ganz aufhören. Gar nicht selten beginnt da, wo die Harnkanälchenwände sich ihrer Wölbung gemäß wieder voneinander entfernen, ein ganz gleichartiger feiner Ausläufer einer jenseits der Wölbung gelegenen ähnlichen Zelle, und man hat den Eindruck, daß beide durch einen spaltförmigen Hohlraum miteinander in Verbindung stehen. — Zugunsten meiner Annahme spricht ganz wesentlich die Tatsache, daß die Anordnung der Zellen durchaus dem Lymphgefäßsystem des Nierenparenchyms paßt. Von älteren Angaben von

Ludwig und Zawarykin, Rindowski abgesehen, besitzen wir eine Beschreibung desselben von Stahr, die ich als maßgebend ansehen zu dürfen glaube; mit dieser ist meine Annahme durchaus vereinbar.

Ich berufe mich ausdrücklich auf die Angaben Stahrs[37]) als eines anerkannten Untersuchers, weil ich bei eigenen Bemühungen, durch Einstichinjektion (nach Stahrs Verfahren) das Lymphsystem des Nierenparenthyms darzustellen, kein befriedigendes Resultat bekommen habe, insofern als in den injizierten Räumen, die im übrigen ganz mit Stahrs Beschreibung übereinstimmten, immer hier und da zwischen der Injektionsmasse rote Blutkörperchen angetroffen wurden, so daß der Verdacht bestand, es könnte durch Injektion einer beim Einstich verletzten Vene ein Trugbild entstanden sein.

Der beschriebene Fall beansprucht in zwiefacher Hinsicht Interesse: einmal wegen der Ablagerung ganz ungewöhnlich großer Mengen von doppeltbrechender Substanz (Protagon) im Zwischengewebe; zweitens wegen deren Lokalisation in jenen großen lymphendothelialen Zellen. Nach meinen Beobachtungen während der letzten Monate scheint diese eigentümliche Ablagerung der Substanz gar nicht so selten zu sein. In vielen Fällen ist es aber ungleich schwerer, als in dem eben beschriebenen, die Erscheinung richtig zu deuten. Ich füge einen solchen an.

Fall VIII. S.-Nr. 605, 1904. 32 jährige Frau. Chronische interstitielle Nephritis mit schwerer fettiger Degeneration. Die mikroskopische Beschreibung gebe ich wiederum, um Wiederholungen zu vermeiden, nach einer Kombination der Befunde an frischen Schnitten, an Gefrierschnitten nach Fixierung in Müller-Formol und Sudanfärbung (Kernfärbung mit Hämatoxylin) und nach Celloidinschnitten (Fixierung in Müller-Formol, teilweise auch in Flemmingscher Lösung).

Die Nieren zeigen das Bild schwerer chronischer Nephritis mit hervorragender Schädigung der Glomeruli, schwerer Parenchymdegeneration und sehr erheblichen Veränderungen am Zwischengewebe. Bei schwacher Vergrößerung unterscheidet man in der Rinde den eingezogenen Stellen der Oberfläche des Organs entsprechend ausgedehnte Herde meist zellreichen Bindegewebes, das zahlreiche collabierte Harnkanälchen und hier und da verödete Glomeruli einschließt. Dazwischen — den erhabenen Stellen der Oberfläche entsprechend — liegen Bezirke, in denen eine sehr hochgradige Dilatation der gewundenen Kanälchen am meisten ins Auge fällt, während die auch hier vorhandene Verbreiterung des Zwischengewebes zurücktritt. Zwischen diesen beiden hervorstechendsten Formen der Veränderung finden allenthalben Übergänge statt: das Bild der Rindensubstanz ist bis zu der Grenzschicht überall wesentlich das gleiche, hierdurch kurz charakterisierte. Die Glomeruli sind — von den in den ausgesprochenen „Schrumpfungsgebieten“ gelegenen, verödeten Knäueln

abgesehen — meist sehr groß und auffallend kernreich. Ein wohlerhaltener Kapselraum ist an keinem von ihnen zu erkennen, nur an einzelnen ist ein kleiner Rest desselben erhalten, und in diesen Fällen ist das Kapselepithel auf die betreffende Strecke hin deutlich. Meist ist eine scharfe Grenze zwischen Kapsel und Gefäßknäuel nicht sichtbar, doch läßt sich die erstere als kernärmere durch konzentrische Schichten gewöhnlich erheblich verdickte Lage mit regelmäßiger Anordnung der schmalen Kerne im Verlaufe ihrer Lamellen von dem kernreicheren Knäuel mit Kernen von unregelmäßiger Gestalt, Größe und Lagerung ungefähr abgrenzen. An einer Anzahl der Glomeruli ist das Kapselepithel auf größere Strecken hin wohlerhalten; zwischen ihm und dem Gefäßknäuel findet sich eine annähernd zirkuläre, mehrere Reihen tiefe Schicht von spindeligen Zellen („Halbmond"-Bildung). Eine Abgrenzung der Gefäßschlingen selbst ist auch an dünnen Schnitten nur an sehr wenigen Stellen möglich; innerhalb der Knäuel sind nur sehr spärliche blutführende Lumina erkennbar. (Eine detaillierte Beschreibung der Veränderungen unterlasse ich im Interesse der Kürze und Übersichtlichkeit der Darstellung.)

Die Rindenkanälchen bieten im Bereich der stärksten Schrumpfungen das bekannte Bild des Collapses und der Atrophie, und solche Stellen erinnern häufig geradezu an das Aussehen kleiner Gallengänge im Bindegewebe cirrhotischer Lebern; die Epithelzellen sind sehr schmal, niedrig, die Kerne dicht gedrängt. Die Epithelien der dilatierten Kanälchen sind meist größer, breiter, protoplasmareicher; mit starken Vergrößerungen ist an ihnen zuweilen wenigstens auf kleine Strecken hin der „Bürstensaum" erhalten; an Schnitten, die nach Fixierung in Müller-Formol in Glyzerin aufgehoben sind, ist stellenweise auch noch eine Andeutung der basalen Stäbchen erkennbar.

Die Marksubstanz zeigt ebenfalls eine sehr hochgradige Vermehrung des Zwischengewebes, das auch hier sehr reich an kleinen, runden und länglichen, dunkelgefärbten Kernen ist. Eine Unterscheidung der einzelnen Bestandteile des Markparenchyms nach den Eigenschaften der Epithelien verschiedener Kanälchenabschnitte ist unmöglich; man sieht weit überwiegend schmale „komprimierte" Drüsengänge mit niedrigen Epithelien, deren gegenüberliegende Innenränder einander zu berühren scheinen. Nur vereinzelte Markkanälchen sind erweitert, diese aber sehr hochgradig; dabei zeigen sie häufig deutliche Schlängelung; in ihrem Lumen finden sich nahezu regelmäßig „Cylinder" von meist homogener Beschaffenheit (s. a. unten).

Bei Färbung fixierter Präparate mit Sudan III zeigen sich einerseits zahlreiche nahezu purpurrot tingierte Fetttröpfchen im Parenchym und Zwischengewebe der Rinde — und sehr viel spärlicher auch des Markes; andererseits schon bei schwacher Vergrößerung zahlreiche Gruppen und Häufchen von teils rundlichen, teils unregelmäßig zackigen Gebilden, die eine mattgelbliche bis schwach orangerote Farbe angenommen haben. Bei starker Vergrößerung lösen sich die purpurrot gefärbten Gebilde

allenthalben in kleinere und größere Tröpfchenformen auf, die sich in den Epithelien sowohl einzelner kollabierter wie auch dilatierter Kanälchen in unregelmäßiger Weise verteilt finden; je besser die Struktur der Epithelzellen dabei erhalten ist, desto deutlicher ist eine Bevorzugung des basalen Teiles der Zellen durch diese „Fetttröpfchen". Hier und da begnet man im Lumen von Rindenkanälchen abgestoßenen und dementsprechend runden Zellen, die mehr oder weniger mit rotgefärbten Fetttropfen vollgepfropft sind, neben denen der Kern nur gerade eben noch Platz findet. In einzelnen Kanälchen sind sehr reichlich derartige verfettete und abgestoßene Zellen gelegen. — Die Epithelien der Markkanälchen weisen sehr viel spärlichere rote Tröpfchen auf; auch in ihrem Lumen sind hier und da verfettete desquamierte Epithelien anzutreffen; daneben zuweilen homogene Cylinder.

Im Zwischengewebe liegen Tröpfchen in länglichen spindelförmigen oder auch flach dreieckigen Gruppen, die gewöhnlich um einen spindeligen Zwischengewebskern geordnet erscheinen; an manchen Stellen bilden solche fettführende Zwischengewebszellen in paralleler Anordnung förmliche Reihen.

Die gelblich bis orange gefärbten Gebilde erweisen sich bei starker Vergrößerung als Konglomerate von nadelförmigen Kristallen, die — ich fasse mich, um Wiederholungen zu vermeiden, kurz — in Gestalt, Größe und Lagerung vollkommen den in Fall II beschriebenen gleichen. Vor allem aber zeigen sie genau das gleiche Verhalten gegen chemische Agentien; besonders gegen Lösungsmittel, in erster Linie Alkohol. Die Sicherstellung ihrer Identität ergibt aber ihre Prüfung im polarisierten Lichte: sie erweisen sich als doppeltbrechend, ebenso die beim Schmelzen aus ihnen austretenden Tropfen. Außer diesen Konglomeraten von Nadeln finden sich zahlreiche gleichartige vereinzelt oder in kleinen Gruppen in den „verfetteten" Epithelien sowohl als auch im Zwischengewebe; einzelne Tubuli contorti zeigen Epithelzellen, die ganz mit Nadelkristallen vollgepfropft sind.

Ein näheres Eingehen auf die Lage der größeren Konglomerate erscheint erforderlich. Schon bei schwacher Vergrößerung sieht man (Sudan, Hämatoxylin) in den gelblichen Massen allenthalben zerstreut dunkelblau tingierte Kerne. Von dem vorher beschriebenen Falle unterscheidet sich der vorliegende zunächst insofern, als hier die gelblichen „Klümpchen" meist vereinzelt liegen odėr doch, wenn sie auch zu Gruppen vereinigt sind, nur an wenigen Stellen unmittelbar zusammenhängen. Von einer Bildung von „Netzen", wie dort, kann hier nur an einzelnen Stellen mehr als eine Andeutung gefunden werden; diese liegen zum Teil dicht unter der Rinde, zum Teil in Gebieten hochgradiger Schrumpfung und Bindegewebsvermehrung. Wichtig scheint mir zunächst, hervorzuheben, daß in jedem einzigen Kristallkonglomerat dieser Art ein Kern nachweisbar ist, der bald zentral, bald mehr oder weniger exzentrisch, ja geradezu am Rande liegt. Bei stärkerer Vergrößerung zeigen auch in

diesem Falle diese Kerne fast durchweg in ausgesprochener Weise die Erscheinungen der „Pyknose“: unregelmäßige, zuweilen geradezu stumpfeckige Form, diffuse, dunkle Tinktion mit Hämatoxylin. Neben den konstanten Beziehungen der Kristallkonglomerate zu diesen Kernen läßt aber auch die scharfe Abgrenzung vieler solcher Häufchen mit Sicherheit auch in diesem Falle eine Ablagerung derselben in Zellen erkennen, wenn auch die Zellgrenzen nicht so deutlich hervorspringen als in Fall II. Auch in Größe und Form stimmen die Zellen beider Nieren genau überein. Was die Lage derselben im Gewebe anlangt, so ist sie im vorliegenden Falle sehr viel schwerer genau festzustellen als in jenem anderen, weil hier sehr viel tiefere Zerstörungen des Parenchyms einerseits und Veränderungen des Zwischengewebes andererseits vorliegen. Weitaus die meisten der kristallhaltigen Zellen finden sich nun gerade in den Bezirken schwerster Zerstörung. Nur einzelne finden sich auch an Stellen, wo der normale Zustand der Gewebe annähernd erhalten erscheint; hier ist die Lage der betreffenden Zellen im Zwischengewebe deutlich zu erkennen: sie sind außerdem scharf gegen die Membrana propria der Harnkanälchen wie auch gegen Blutgefäßwände abgegrenzt. Im Bereiche schwerer Schrumpfung kann man sie ebenfalls überall gegen die noch erhaltenen Kanälchen abgrenzen und kann somit auf ihre Lage im Zwischengewebe schließen. Auch gewinnt man an manchen Stellen dieser Art den Eindruck, kürzere oder auch etwas längere Abschnitte eines Systems von „Gängen“ vor sich zu haben. Immerhin wäre es an solchen Stellen allein wohl nicht möglich, eine Verwechslung mit den „zusammengesinterten“ Resten von Harnkanälchen überall sicher auszuschließen.

Mit Sicherheit kann man dies dagegen gerade in diesem Falle auf Grund des Aussehens der Zellen nach Extraktion des Protagons mit Alcohol absolutus. Ich kann bei dessen vollständiger Übereinstimmung mit der Darstellung, wie ich sie für Fall VII gegeben habe, auf eine nochmalige Beschreibung dieses Aussehens verzichten.

Da ich die beschriebenen protagonhaltigen großen Zellen in kurzer Zeit mehrmals antraf, habe ich in den Schnitten (Flemming; Celloidin) zahlreicher früher untersuchter Nieren mit chronisch-entzündlichen Veränderungen und fettiger Degeneration nach ihnen gesucht und sie — mit Wahrscheinlichkeit — noch in zwei weiteren Fällen gefunden. Sicheren Aufschluß über ihr Vorhandensein kann nach dem oben über den Nachweis des Protagons Dargelegten freilich das mit Osmiumsäure erzielte Bild nicht geben.

Weitere Fälle eingehend zu beschreiben, kann ich unterlassen; die Lokalisation von Fett und fettähnlicher Substanz ist je nach der Art und dem Grade der Degeneration ungemein wechselnd, ebenso auch speziell die Beteiligung des Zwischen-

gewebes; ganz frei von beiden Substanzen ist das letztere aber wohl in keinem dieser Fälle. Nur eine Gruppe von chronischen Nephritiden möchte ich wegen ihres besonderen Verhaltens erwähnen; dies sind einzelne solche, die aus einer akuten Glomerulo-Nephritis hervorgegangen sind und im Verlauf von Jahren erst zum Tode geführt haben. Diese weisen, wie mir zwei ganz übereinstimmende Beobachtungen zeigen, ganz auffallend gleichmäßige, schwere Veränderungen der Malpighischen Körperchen auf, deren nähere Beschreibung zu weit führen würde. Bei ihnen findet sich eine im Gegensatz zu den meisten anderen Fällen auffällig regelmäßige Verteilung der Verfettungsherde im Parenchym, die an ähnliche Befunde bei Amyloiddegeneration erinnert (s. u.).

## Amyloid-Nieren.

Abgesehen von den Beschreibungen der Lehrbücher (insbesondere derjenigen der pathologischen Histologie) finden sich wenig Angaben über die „fettige Degeneration" der Niere bei der Amyloiderkrankung. Auf die Beteiligung des Zwischengewebes an der Verfettung gerade in diesen Fällen hat nachdrücklich wohl zuerst Kyber[12] aufmerksam gemacht; sie ist, wie sich aus den folgenden Beobachtungen ergibt, eine konstante Erscheinung.

Gerade bei der Untersuchung von Amyloidnieren ergibt sich ein sehr auffälliges Vorwiegen von doppeltbrechenden Kügelchen unter den in Zellen und Zwischengewebe mehr oder weniger reichlichen, stark lichtbrechenden „Tröpfchen", wie das für einen solchen Fall bereits ausdrücklich von Kaiserling und Orgler angegeben wird.

Bei der Beschreibung einiger meiner eigenen Beobachtungen werde ich von Fällen leichterer Grade der Amyloiddegeneration zu solchen höherer Grade übergehen, unter anderem auch deshalb, weil mir aus meinem Material ein gewisser Parallelismus zwischen dem Grade der Amyloid- und dem der Fettdegeneration hervorzugehen scheint. Andererseits will ich keineswegs bestreiten, daß, wie Orth angibt, das Verhältnis beider ein sehr verschiedenes sein kann.

An die Spitze stelle ich einen Fall von beginnender Amyloiddegeneration:

Fall IX. S.-Nr. 868, 1904. 37 jähriger Mann. Tuberculosis pulmon. et laryngis. Enormes vikariierendes Emphysem. Beginnende Amyloiddegeneration der Nieren.

Nieren wenig vergrößert, Länge 12 cm, Breite 5 cm; ihr Parenchym sehr feucht, blutreich; die Streifung der Rinde ganz leicht verwaschen; die Glomeruli als rote Pünktchen eben erkennbar. Bei Jodzusatz treten sie deutlicher hervor, ebenso kleine Streifen in der Marksubstanz.

Mikroskopischer Befund.

1. Frische Gefrierschnitte. In den Glomeruli je eine oder vereinzelte verdickte, homogene Schlingen (Jod-Reaktion +; positive Reaktion außerdem an einzelnen Büscheln von Vasa recta). Die Kanälchen der Rinde durchweg ziemlich weit; zahlreiche kleinere Gruppen derselben von dreieckiger oder viereckiger Gestalt erscheinen bei schwacher Vergrößerung im durchfallenden Lichte dunkler; bei starker Vergrößerung zeigen ihre Epithelien sich von zahlreichen kleinsten und etwas größeren, stark lichtbrechenden Tröpfchen durchsetzt; mit sehr starken Vergrößerungen (Imm.) kann man sich überzeugen, daß diese letzteren keineswegs alle kreisrund erscheinen, vielmehr die meisten von ihnen, namentlich deutlich die größeren, von etwas unregelmäßiger Gestalt sind, teils oval, teils wie ausgebuckelt. Ganz gleichartige Tröpfchen finden sich in der Umgebung dieser Kanälchen in ziemlich großer Zahl auch im Zwischengewebe, wo sie beispielsweise um die Glomeruli mehr oder weniger breite, dunkle Säume bilden. Gerade hierdurch wird die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, daß die kleinen eckigen „Verfettungsbezirke" in der Regel sich auf einer Seite an einen Glomerulus anschließen. Nahezu völlig frei von „Verfettung" sind die Kanälchen der Marksubstanz. Über die Stellung der verfetteten Kanälchen im System der Niere läßt sich am frischen Schnitt nichts Sicheres erkennen. Mit Sicherheit läßt sich nur feststellen, daß viele als Tubuli cont. I. Ordnung durch ihr hohes Epithel deutlich erkennbare Kanälchen in ihren Zellen keine lichtbrechenden Tröpfchen, andere eine feine, basale Reihe von solchen enthalten. Die Wahrscheinlichkeit spricht dafür, daß die höchstgradig „verfetteten" Kanälchen Tubuli II. Ordnung sind.

Im polarisierten Lichte erweisen sich diese „Tröpfchen" nun zum weitaus größten Teil als doppeltbrechend; es ergibt sich an Stellen, wo sie sehr reichlich vorhanden sind, ein zierliches Bild, in dem zahllose kleinste „Sternchen" im dunklen Gesichtsfeld aufleuchten; die weitaus meisten sind von so geringen Dimensionen, daß es erst bei Anwendung der Immersion gelingt, sich davon zu überzeugen, daß man es wirklich mit Sphärokristallen zu tun hat. Man kann bei dieser Vergrößerung (etwa 600 fach) gerade eben vier durch ein dunkles Kreuz getrennte helle Pünktchen unterscheiden; neben diesen kleinsten finden sich ebenso regelmäßige „Tröpfchen" von zunehmenden Dimensionen bis

zur Größe eines Zellkerns, doch sind diese letzteren sehr selten. Unter den größeren finden sich mehr und mehr unregelmäßig doppeltbrechende Gebilde, den oben erwähnten abweichenden Gestaltungen der „Tröpfchen" entsprechend. Nadelförmige Kristalle habe ich in diesem Falle nicht gefunden. Bei Färbung mit alkoholischer Sudanlösung nehmen weitaus die meisten Tröpfchen eine kräftig rote, viele aber auch nur eine orangerote, einzelne nur schwach gelbliche Färbung an. Dabei verliert die Mehrzahl das Vermögen, doppelt zu brechen, immerhin behält eine nicht unerhebliche Zahl dasselbe bei.

Einen höheren Grad der Amyloidentartung stellt die folgende Niere dar:

Fall X. S.-Nr. 622, 1902. 32jähriger Mann. Phthisis pulmon. Die Nieren zeigen makroskopisch das Bild der Amyloid-Fettniere; starker Ausfall der Jodreaktion an den Glomeruli. Mikroskopisch zeigen sich an dieser ziemlich schwere Veränderungen: an jeder Schnittfläche der Knäuel sind mehrere, meist ist der größte Teil der Schlingen homogen und verdickt. Bei schwacher Vergrößerung erscheint das Rindenparenchym in vollkommen regelmäßiger Weise gefeldert, je nach der Untersuchung frischer oder gefärbter Schnitte in verschiedener Weise: An Flemming-Präparaten (Celloidineinbettung) treten zwischen den ganz unveränderten Markstrahlen sehr regelmäßige, meist länglichrunde Felder von schwarz gesäumten Kanälchen hervor, das „Labyrinth" auf das deutlichste heraushebend. Bei starker Vergrößerung erweist sich die Marksubstanz in der Tat nahezu vollkommen frei von Fetttröpfchen, die Tubuli contorti I. Ordnung dagegen zu ihrem weitaus überwiegenden Teil hochgradig verfettet: im einzelnen sind hier die Veränderungen ganz analog den für den vorigen Fall beschriebenen, nur von etwas geringerer Intensität, was namentlich auch in der sehr viel spärlicheren (aber auch hier vorhandenen) Desquamation fettig degenerierter Zellen seinen Ausdruck findet. Auffällig ist in diesem Falle noch das sehr häufige Vorkommen kleinster Fetttröpfchen am Innensaum der Epithelzellen, der oft geradezu von einer Reihe solcher Tröpfchen markiert wird. Die Tubuli contorti II. Ordnung verhalten sich ganz wie im vorigen Falle. Das gleiche gilt für das Zwischengewebe.

Wenn ich auch eine Untersuchung dieser Niere im frischen Zustand nicht vorgenommen habe, so bin ich doch imstande, über das Vorhandensein von Protagon auch für diesen Fall — mit einer gewissen Einschränkung — Auskunft zu geben an der Hand von Präparaten, die nach Fixierung in Müller-Formol mit dem Gefriermikrotom hergestellt und mit Sudan III gefärbt waren; Aufbewahrung in Glyzerin.

Bei der Betrachtung mit schwacher Vergrößerung heben sich die Gruppen der Tubuli contorti I. Ordnung scharf in roter Färbung von dem übrigen Parenchym ab. Noch bei 170facher Vergrößerung glaubt man die roten Säume ausschließlich auf Tröpfchen in dichter Anordnung zurückführen zu müssen, weil man häufig einzelne größere kreisrunde Gebilde

darin abgrenzen kann. Im polarisierten Lichte sieht man in sämtlichen Verfettungsbezirken massenhafte Büschel von Nadeln aufleuchten, und zwar liegen dieselben in unregelmäßiger Weise zerstreut in den Epithelzellen, teilweise auch im Zwischengewebe zwischen kreisrunden, tiefrot gefärbten Fetttropfen. Bei starker Vergrößerung (600fach) können sie leicht auch ohne die Hilfe des polarisierten Lichtes gefunden werden.

Sowohl in der Größe wie auch im Farbenton zeigen die Kristalle in diesem Falle erhebliche Unterschiede untereinander. die eine sichere Entscheidung über ihre Identität erschweren. Während eine Anzahl von ihnen in Form und Größe mit den in andern Fällen und besonders in Nebennierenschnitten beobachteten genau übereinstimmt und mit Sudan III eine mattgelbliche Farbe annimmt oder ganz ungefärbt bleibt, finden sich daneben einerseits Kristalle, die eine intensiv orangerote Farbe angenommen haben, andererseits solche, die blaß, aber — bei gleichartiger Form — von sehr erheblich größeren Dimensionen sind. (Längenmessungen ergaben Werte von 9,7 bis etwa 17 $\mu$, während kleine Kristalle etwa 7 $\mu$ messen.) Über die Lage der Kristalle kann ich mich kurz fassen: sie finden sich in ganz unregelmäßiger Weise im Innern und in der unmittelbaren Nachbarschaft der Epithelzellen, so daß man sofort den Eindruck hat, daß aus diesen Bildern nichts für die ursprüngliche Situation der Substanz geschlossen werden darf, aus der sie durch nachträgliche Auskristallisation hervorgegangen sein müssen. Das gilt sowohl für Nadeln, die kreuz und quer im Zwischengewebe, als auch für solche, die im Lumen der Kanälchen zu liegen gekommen sind. Insbesondere muß ich betonen, daß mit Kristallen vollgepfropfte Zellen im Zwischengewebe, wie in Fig. 7. Taf. I. in diesen Schnitten trotz genauer Durchsicht nicht zu finden waren. Bei Erwärmen eines der Schnitte unter Zusatz von etwas verdünnter Essigsäure traten alsbald zahlreiche Sphärokristalle von charakteristischem Verhalten im polarisierten Lichte an Stelle der Nadeln auf. und zwar solche von verschiedenster Größe, von ganz kleinen bis zu solchen von der Größe eines Kernes, ja einer Epithelzelle, darunter auch unregelmäßig rundliche Formen.

Wenn auch die Untersuchung dieses Falles nicht ganz vollständig ist, weil frische Präparate nicht beobachtet worden sind, so läßt sich doch aus dem Mitgeteilten entnehmen, daß die anscheinend hochgradig „verfetteten" Epithelien der gewundenen Kanälchen im konservierten Präparat zahlreiche nadelförmige Kristalle enthielten, aus denen anisotrope Sphärokristalle hervorgingen, also wohl sicher kristallinisches Protagon in beträchtlicher Menge.

War in diesem Falle die Verfettung des Zwischengewebes relativ gering, so stellt der folgende dagegen ein Beispiel sehr starker Beteiligung des letzteren an dem Prozeß dar. Beson-

deres Interesse bietet er insofern, als sich auch in dieser Niere jene großen, mit Protagon beladenen Zellen nachweisen ließen, wie sie sich in chronisch-entzündlich veränderten Nieren mehrfach gefunden hatten.

Fall XI. S.-Nr. 369, 1904. 24jähriges Mädchen. Phthisis pulmonum. Ausgesprochene Amyloid-Fettniere, ohne erhebliche entzündliche Veränderungen. Die Glomeruli sind größtenteils schwer degeneriert, immerhin sind im Lumen der meist sehr stark verdickten Schlingen unveränderte rote Blutkörperchen anzutreffen. Die Kanälchen durchweg weit; das Rindenparenchym zeigt sich — bei schwacher Vergrößerung — ganz ausgesprochen „fleckig" verfettet; bei stärkerer Vergrößerung kann man sich in diesem Falle sehr deutlich davon überzeugen, daß die fleckige Verteilung der Verfettung einer ganz regelmäßigen Beschränkung des Prozesses auf die gewundenen Kanälchen ihre Entstehung verdankt, und zwar sind diejenigen I. Ordnung ganz vorwiegend ergriffen. Besonders beweisend hierfür sind Schnitte, die parallel zur Nierenoberfläche durch die Rindensubstanz gelegt sind. An dieser heben sich die Kanälchenquerschnitte der Markstrahlen (Flemming; Celloidin) als helle Gruppen und Felder von den dunkleren gewundenen Kanälchen überall scharf ab. Die letzteren zeigen das mehrfach beschriebene Bild hochgradiger Verfettung mit Bevorzugung des basalen Teiles der Zellen und an vielen Stellen Desquamation fettig degenerierter Epithelien. Die Tubuli contorti II. Ordnung verhalten sich auch in diesem Falle wieder insofern ganz verschieden von ihnen, als sie eine gleichmäßigere Bestäubung ihrer Epithelzellen mit vorwiegend kleinen Fetttröpfchen aufweisen. Ein Teil der aufsteigenden Schleifenschenkel zeigt eine feine, kontinuierliche Reihe basaler Tröpfchen in seinem Epithel; ein anderer, größerer Teil ist völlig frei von solchen. Das gleiche wie für diesen letzteren gilt für die absteigenden Schleifenschenkel. Dagegen zeigen auffallenderweise die Sammelröhren ziemlich reichlich geschwärzte Körnchen im Epithel in unregelmäßiger Verteilung.

Das Zwischengewebe der Rinde enthält in der Nachbarschaft der verfetteten Kanälchen wiederum reichlich geschwärzte Tröpfchen in engen Lagebeziehungen zu den schmalspindeligen, spärlichen Kernen, die man hier regelmäßig antrifft, also wiederum in der schon mehrfach beschriebenen Anordnung. Außerdem finden sich aber in demselben (schwache Vergrößerung) an einzelnen Punkten, entweder in der Mitte oder am Rande von Verfettungsherden, rundliche, zuweilen aber auch schlauchförmige, hier und da Andeutungen von Verästelung und Netzbildung aufweisende Gebilde von grauer bis schwärzlicher Farbe, deren Breite zuweilen derjenigen eines Kanälchenquerschnittes gleichkommt. Bei starker Vergrößerung erkennt man in denselben lockere Konglomerate grauschwarz bis tiefschwarz gefärbter Nadeln von etwas verschiedener Größe (Messungen ergaben eine Länge von 10 bis 11 $\mu$) und leicht geschwungener Form, zwischen denen hier und da meist sehr spärliche

schwarze Tröpfchen liegen. Daß die Kristalle nach der Reduktion der Osmiumsäure keine Doppeltbrechung des polarisierten Lichtes mehr zeigen, bedarf kaum der Erwähnung; daß die hier aufgefundenen schwarzen Nadelformen aber auf kristallinisch abgelagertes Protagon zurückzuführen sind, geht aus dem Vergleich dieser (Flemming; Celloidin) Schnitte mit solchen hervor, die nach Fixierung mit Müller-Formol mittels des Gefriermikrotoms gewonnen waren. An diesen findet man in ganz analoger Lagerung Form und Größe Nadelkonglomerate, die sich im polarisierten Lichte als doppeltbrechend ausweisen, und aus denen sich beim Schmelzen wiederum typische Sphärokristalle verschiedener Größe gewinnen ließen. Das gleiche gelang auch noch an Rasiermesserschnitten von kleinen Stücken derselben Niere, die nach Fixierung in Formol und Auswässern wochenlang in 75% Alkohol gelegen hatten.

Das Verhalten der Amyloid-Schrumpfnieren entspricht hinsichtlich der Verfettung vollkommen der Kombination der Amyloiderkrankung mit chronisch-entzündlichen Prozessen; es bedarf daher nicht der Beschreibung eines einschlägigen Falles.

Ich möchte auch hier in aller Kürze ein Beispiel für das Verhalten der fettähnlichen Substanz bei der Behandlung mit Osmiumsäure und nachheriger Einbettung in Celloidin bezw. Paraffin (Xylol) anfügen. Die betreffende Niere (S.-Nr. 130, 1903) hatte schon makroskopisch den Eindruck einer ausgesprochenen „Amyloid-Fettniere“ gemacht; das mikroskopische Bild, das man an Celloidinschnitten erhielt, entsprach vollkommen den Erwartungen. Es zeigte sich eine sehr große Menge schwarzer Körnchen in zahlreichen „Verfettungsherden“ im Parenchym und Zwischengewebe, besonders auch in sehr reichlichen desquamierten Zellen, die deshalb schon bei schwacher Vergrößerung ins Auge fielen. Bei Betrachtung der später hergestellten Paraffinschnitte glaubte ich zuerst an eine Verwechslung der Fälle, so auffallend verschieden war der Anblick: geschwärzte Körnchen fanden sich ganz ausschließlich in den Tubuli contorti II. Ordnung, sonst nirgends. Erst der genaue Vergleich der Glomerulusveränderungen, der Erscheinungen der Zelldesquamation und der Cylinderbildung zeigte mir, daß es sich tatsächlich um dieselbe Niere handelte. Wenn mir auch in diesem Falle die Kontrolluntersuchung im polarisierten Lichte fehlt, so glaube ich unbedenklich den Fall als ein Analogon zu den anderen auffassen zu können, in denen geradezu alle als Fett imponierende Substanz doppeltbrechend war.

## Zusammenfassung der Befunde.

Der Besprechung der Ergebnisse meiner Untersuchungen muß ich einige Bemerkungen vorausschicken. Vor allem muß ich betonen, daß ich meiner Darstellung aus naheliegenden Gründen ausschließlich solche Fälle zugrunde gelegt habe, die als reine Repräsentanten eines bestimmten Erkrankungszustandes angesehen werden durften. Daß Kombinationen verschiedener Verfettungszustände in einer Niere vorkommen können, bedarf kaum der besonderen Erwähnung. Sie alle zu erörtern, würde zu weit führen, auch ist es — von einigen einfacheren Fällen abgesehen — oft sehr schwer, zu entscheiden, wie weit infiltrative, wie weit degenerative Prozesse im Einzelfall an der Verfettung beteiligt sind.

Nur einige Beispiele will ich erwähnen, weil sie relativ einfache Verhältnisse darbieten: einmal die Kombination von diabetischer Nierenverfettung mit circumscripten Herden fettiger Degeneration bei gleichzeitiger Nierenschrumpfung, wie sie nicht selten zur Beobachtung kommen dürfte; ich selbst habe zwei derartige Fälle untersucht. Ferner erwähne ich einen Fall von akuter Glomerulo-Nephritis in einer Niere mit hochgradiger Fettinfiltration bei Herzfehler. Endlich scheint mir auch bei der Amyloiddegeneration der Niere zuweilen eine Kombination mit Fettinfiltration — zusammen mit Fettleber — vorzukommen.

Aber auch die eingehender besprochenen Fälle repräsentieren durchaus nicht Beispiele für alle Arten von Verfettungszuständen der Niere: so hat von den Giften, die zu fettiger Degeneration des Organes Anlaß geben, nur der Phosphor berücksichtigt werden können; während beispielsweise Sublimat u. a. ebenfalls, aber in ganz anderer Weise Verfettung der Niere herbeiführt. Auch die einschlägigen, anscheinend recht verschiedenartigen Veränderungen in der Schwangerschaftniere und bei Eklampsie zu erörtern, habe ich unterlassen, weil mir nicht hinreichend zahlreiche übereinstimmende Befunde vorliegen.

Trotzdem scheint mir das vorgelegte Material zu einigen allgemeinen Schlüssen zu berechtigen, die sich — der ganzen Aufgabe und Anlage der Arbeit entsprechend — hauptsächlich auf einen Versuch erstrecken, die verschiedenen „Verfettungs-

zustände“ des Organs scharf zu trennen, während die Vorgänge an der Einzelzelle wie bei der Beschreibung möglichst in den Hintergrund treten sollen.

Was zunächst das Auftreten doppeltbrechender Substanz (i. e. von Protagon) anlangt, so ist dasselbe in allen typischen Fällen von Fettinfiltration im Sinne Virchows (v. Hansemanns) vermißt worden, in allen Fällen von Parenchymdegeneration bei entzündlichen Zuständen und bei Amyloiddegeneration (in wechselnder Menge und Verbreitung) nachgewiesen, ganz besonders auch in den Zellen der Tubuli contorti I. Ordnung in basaler Anordnung bei ganz frischen Fällen von akuter Nephritis nach Scarlatina; in den Epithelien der Tubuli contorti II. Ordnung hat Protagon in diesen Fällen nicht festgestellt werden können. Dagegen hat es sich bei allen angeführten Erkrankungen im Zwischengewebe nachweisen lassen teils in Form einzelner Körnchen und Gruppen von solchen, teils (in Fällen von chronischer Nephritis und vorgeschrittener Amyloiddegeneration) in relativ großen Massen in eigentümlichen Zellen abgelagert, die als veränderte Lymphendothelien zu deuten sind.

Eine Sonderstellung nimmt nach dem histologischen Befunde die Fettniere bei der Phosphorvergiftung ein; weitaus der größte Teil der stark lichtbrechenden Tröpfchen erweist sich hier als isotrop; hier und da findet sich aber doppeltbrechende Substanz in den Epithelzellen der Tubuli contorti I. Ordnung.

Fett findet sich — von den Infiltrationszuständen abgesehen — in den Fällen, in denen Protagon sichtbar wird, in wechselnder Menge im Epithel und Zwischengewebe neben dieser Substanz.

Auch das Verhalten des Zwischengewebes ist bei Infiltrations- und Degenerationszuständen durchaus verschieden. Schon im Beginn entzündlich - degenerativer Veränderungen und im Anfangsstadium der Amyloiderkrankung der Niere finden sich im Zwischengewebe häufig Fett- oder Protagonkörnchen; sie werden dagegen bei den höchsten Graden der Fettinfiltration und auch bei der Phosphorvergiftung in frühen Stadien vermißt.

Alle diese Befunde lassen sich in die Sätze zusammenfassen: Bei allen herdförmig auftretenden Verfettungszuständen

der Niere, d. h. bei allen degenerativen im Sinne von Hansemanns, wird doppeltbrechende Substanz in mehr oder weniger reichlicher Menge sichtbar; in allen diesen Zuständen ist also „myelinige Metamorphose“ (Kaiserling und Orgler) nachweisbar. Die gleichen Fälle sind außerdem im Gegensatz zu denjenigen von diffuser Verfettung durch eine Beteiligung des Zwischengewebes an der Ablagerung von Fett und fettähnlicher Substanz ausgezeichnet.

## Ergebnis.

Um diese Befunde mit den Ergebnissen der bisherigen Untersuchungen in Beziehung setzen zu können, muß ich vor allem einen kurzen Überblick über die mitgeteilten chemischen Analysen von verfetteten Nieren geben. Zieht man aus diesen die Summe, so kommt man zu einem Resultat, das große Ähnlichkeit mit den Anschauungen hat, die vor reichlich fünfzig Jahren von Frerichs geäußert worden sind. Ich möchte zwei Sätze aus der Monographie des berühmten Klinikers „über die Brightsche Nierenkrankheit“ wörtlich zitieren, um so mehr, als seine Angaben ganz vergessen worden zu sein scheinen (a. a. O. S. 43):

„Im allgemeinen fällt der Fettgehalt der Brightschen Nieren kleiner aus, als man der mikroskopischen Untersuchung zufolge erwarten sollte, ein Beweis, daß män nicht alle Körnchen für Fett halten darf, welche ihrer Form nach es zu sein scheinen.

Bei der wahren, selbständigen, d. h. ohne Einfluß der entzündlichen Stase entstehenden Fettentartung (Leber, Muskeln, oft auch Nieren von Hunden, Katzen) steigt die Quantität des Fettes weit höher.“ . . .

In den letzten Jahren hat Rosenfeld den Satz aufgestellt und wieder und wieder verfochten: Es gibt keine Nierenverfettung. Der mikroskopische Nachweis von Fett ist trügerisch, wie die allein maßgebende chemische Untersuchung erweist. Wenn dieser Satz auch neuerdings widerlegt worden ist, so hat seine häufige Wiederholung doch zweifellos wesentlich dazu beigetragen, die Aufmerksamkeit auf die hier festgestellte „maximale Differenz“ zwischen den Ergebnissen morphologischer und chemischer Untersuchung zu lenken und damit indirekt

einen Anstoß zu deren Erklärung gegeben. Sie hat ferner fraglos mit dazu beigetragen, die Aufmerksamkeit der Histologen mehr als bisher auf die bekannte Tatsache zu lenken, daß Sichtbarwerden von Fett (?) in einer Zelle nicht Vermehrung ihres Fettgehaltes bedeuten muß.

Rosenfeld ist zu seiner Behauptung durch die Ergebnisse sehr zahlreicher quantitativer Analysen von normalen und fettig degenerierten Nieren gekommen, bei denen sich gezeigt hat, daß der „Fettgehalt“ der letzteren gegen den der ersteren nicht erhöht, sondern oft umgekehrt herabgesetzt war. Es scheint mir heute noch nicht möglich, diese auffällige Tatsache völlig befriedigend aufzuklären. Immerhin glaube ich mit großer Wahrscheinlichkeit ihre wesentlichen Gründe darlegen zu können, verschiebe dies aber der Übersichtlichkeit halber auf später. Nur einen Punkt muß ich an dieser Stelle vorwegnehmen, um verständlich zu sein: meiner Vermutung nach hat Rosenfeld unter den von ihm analysierten Nieren keine solche mit ausgesprochener Fettinfiltration untersucht; daß er keine Niere mit der charakteristischen Verfettung nach Phosphorvergiftung analysiert hat, hat Rosenfeld auf eine Diskussionsbemerkung meinerseits in Breslau zugegeben.

Einen ganz wesentlichen Fortschritt bedeuten hier die neuen Mitteilungen von Landsteiner und Mucha, die ihre quantitativen Untersuchungen auf alle Gruppen von Nierenverfettungen ausdehnten, die dem histologischen Beobachter vornehmlich bekannt sind. Sie kommen zu einem Rosenfelds Ergebnissen direkt widersprechenden Resultat, indem sie in 4 Fällen von hochgradiger und typischer Fetteinlagerung bei Diabetes erhöhte Fettzahlen, in 10 Fällen von Phosphorvergiftung aber einen Fettgehalt von 23 bis 52 (!) % festgestellt haben. Eine geringe Vermehrung des Fettgehalts (bei Verminderung des Trockenrückstandes) fanden sie auch bei 11 Nieren mit „Nephritis und verschiedenen Formen akuter Degeneration“. Hinsichtlich der Deutung dieser durch den sorgfältigen Vergleich der Analysenergebnisse mit dem mikroskopischen Bilde besonders wertvollen Befunde verweise ich auf die Originalmitteilung. Sicher sind sie hinreichend, um die vorhin zitierte Behauptung Rosenfelds in ihrer allgemeinen Fassung endgültig zu wider-

legen, ebenso die weitere spezielle Angabe desselben Autors, es gebe kein Gift, das eine Nierenverfettung herbeiführe. Sie beweisen — kurz zusammengefaßt — eine Vermehrung des Fettgehaltes der Niere bei Infiltrationsprozessen.

Ganz anders verhält es sich nun mit den Fällen von „fettiger Degeneration“ der Niere. Es scheint mir nach den Ergebnissen von Rosenfeld und von Orgler, die sich zum Teil auf Organe erstreckten, welche das Bild „schwerster fettiger Degeneration“ darboten, erwiesen, daß der Fettgehalt in solchen Fällen nicht erhöht, ja herabgesetzt sein kann.

Die Frage, ob diese Feststellung zu dem Schlusse auf eine cellulare Lipogenese in solchen Fällen berechtigt, scheint mir noch nicht spruchreif. Gerade in diesen Fällen spielt das Sichtbarwerden von Protagon eine große Rolle. Ich werde auf die Schwierigkeit der Beurteilung von Analysen entzündlich veränderter Nieren später noch kurz eingehen müssen. An dieser Stelle möchte ich nur daran erinnern, daß nach den übereinstimmenden Angaben aller Untersucher der Fettgehalt der normalen Nieren in erheblicher Breite schwankt. Deshalb wird es sehr schwer sein, in jedem Fall von fettiger Degeneration den Anteil der „graisse larvée“ an der Fettgehaltszahl richtig in Rechnung zu setzen.

Ich komme damit zu der Frage nach der Verwertbarkeit dieses Zahlenwertes überhaupt, die ich notwendigerweise kurz besprechen muß, ehe ich die Ergebnisse der Analyse und die der histologischen Untersuchung miteinander vergleichen kann. Ich muß um so mehr darauf eingehen, als die Zuverlässigkeit chemischer Analysen von Nieren in letzter Zeit mehrfach — von Ribbert, Dietrich, neuerdings auch teilweise von Landsteiner und Mucha — angegriffen worden ist.

Theoretisch läßt sich gegen den Einwand von Ribbert, der Chemiker analysiere Organe, es handle sich aber um die Verfolgung von Prozessen an den Zellen als solchen, nichts einwenden. Für alle degenerativen Prozesse mit ihrer herdförmigen Verteilung der Verfettung im Parenchym scheint er mir unwiderleglich. Man wird mit der Deutung aller in solchen Fällen gefundenen Zahlen äußerst vorsichtig sein müssen. Einer sicheren Beurteilung ganz unzugänglich sind m. E. die

Ergebnisse der Analyse bei allen Erkrankungen der Niere, die mit Untergang von Parenchym, Vermehrung des Bindegewebes einhergehen. Hierauf hat schon Orgler für seine „interstitiellen Nieren" hingewiesen. Ich möchte noch besonders daran erinnern, daß, wie sich gerade aus meinen Mitteilungen ergibt, Fett und Protagon in solchen Fällen geradezu in großen Massen im Zwischengewebe angetroffen werden können. Hier fehlt jede Möglichkeit, anzugeben, wie groß der Anteil des Parenchyms, wie groß der des Stützgewebes an den Zahlen für die Trockensubstanz einerseits, an den für den „Fettgehalt" gefundenen Werten andererseits ist.

Etwas günstiger liegen die Verhältnisse für die Beurteilung akut erkrankter Nieren; aber auch in diesen Fällen wird man die Werte für Trockensubstanz und Fettgehalt sorgfältig zu prüfen haben, ehe man aus ihnen Schlüsse auf die Epithelzellen zieht. Ich denke vor allem an Fälle von akuter Glomerulo-Nephritis und von akuter interstitieller Nephritis, bei denen die „Trockensubstanzwerte" einerseits durch die oft in enormen Mengen ausgewanderten weißen Blutkörperchen, andererseits oft durch eine sehr starke Durchtränkung des Gewebes beeinflußt werden. (Daß beide genannten Tatsachen die schließlich gefundene Zahl in entgegengesetztem Sinne beeinflussen, kann deren Zuverlässigkeit wohl etwas heben, doch wird es im Einzelfalle nicht gelingen, die Bedeutung dieser Fehlerquelle sicher in Rechnung zu setzen.)

Aus diesen Gründen muß ich mich für die Fälle, in denen herdförmige Verfettungen auftreten, also für alle bisher als „degenerativ" im strengen Sinne des Wortes bezeichneten, Ribbert anschließen. Der Nachweis, daß in diesen Fällen der „Fettgehalt" des Organs nicht erhöht, ja zuweilen herabgesetzt ist, kann allein nicht genügen, um auf eine — aus welchen Ursachen immer eintretende — „intracellulare Lipogenese" in der Niere zu schließen.

Für die Infiltrationsprozesse mit oft nahezu gleichmäßiger Verteilung des Fettes im ganzen Parenchym aber kann Ribberts Einwand nur in sehr abgeschwächtem Maße gelten. Hier sind annähernd richtige Ergebnisse für die Beurteilung der Zellen selbst zu erwarten, namentlich wenn zu der

Untersuchung ausschließlich Teile der Rindensubstanz verwandt werden, wie dies Frerichs bereits getan hat und wie Landsteiner und Mucha neuerdings fordern.

Für diese letzteren ist durch die Untersuchungen von Landsteiner und Mucha eine Vermehrung des Fettgehaltes erwiesen.

Hinsichtlich der ersteren ist ein klares Ergebnis der Untersuchungen bisher noch nicht erzielt. Zunächst ist eine Deutung der wiederholten Feststellung (Rosenfeld, Orgler), daß ein vermehrter Fettgehalt bei schwerer, fettiger Degeneration vermißt wurde, m. E. bisher nicht in einwandsfreier Weise durchzuführen. Dazu kommt, daß Landsteiner und Mucha neuerdings auch über Befunde von geringer Vermehrung des Fettgehaltes „bei Nephritis und verschiedenen Zuständen akuter Degeneration“ berichten.

Wie verhalten sich nun zu diesen Resultaten der chemischen Untersuchung die Ergebnisse der morphologischen Beobachtung?

Für die als „infiltrative“ Prozesse ausgesonderten Verfettungen scheint mir Klarheit zu bestehen. Mikroskopischer und chemischer Fettnachweis gehen im großen und ganzen parallel (ob die eine Methode der anderen überlegen, wie Landsteiner und Mucha von der histologischen behaupten, kann unerörtert bleiben); jedenfalls kann von einer maximalen Differenz hier nicht mehr die Rede sein.

In den Fällen von „fettiger Degeneration“ liegen komplizierte Verhältnisse vor, die ich zu deuten nicht unternehme. Ich beschränke mich darauf, die tatsächlichen Feststellungen, so gut ich sie zu werten vermag, einander gegenüberzustellen: es empfiehlt sich dabei, Fett und Protagon gesondert zu besprechen:

1. Hinsichtlich des Fettgehaltes fettig degenerierter Nieren liegen einander in geringem Maße widersprechende Angaben (von Rosenfeld, Orgler einerseits, Landsteiner und Mucha andererseits) vor. Mikroskopisch finden sich in solchen Nieren häufig Gruppen von Kanälchen mit hochgradig fetttröpfchenhaltigen Epithelien. Es ist weder als bewiesen noch als widerlegt anzusehen, daß dieses Fett der Zelle von der Blutbahn aus (in irgendeiner Weise) zugeführt worden ist.

2. Hinsichtlich des Protagons besitzen wir die bisher im Interesse der Übersichtlichkeit nicht erwähnten Angaben von Orgler, wonach es sich „in allen pathologischen Fällen nicht um eine Vermehrung des Protagons, sondern um ein Sichtbarwerden oder Auskristallisieren dieses Körpers handelt“. Ob diese Angabe für den Fall der fettigen Degeneration der Niere genügend begründet ist, bin ich nicht berechtigt zu entscheiden. Aus den morphologischen Befunden läßt sich weder für noch wider dieselbe etwas schließen. Nur soviel kann ich nach meinen Befunden vertreten: in allen untersuchten einschlägigen Fällen habe ich doppeltbrechende Körnchen in größerer oder geringerer Zahl angetroffen. Dieser Befund ist mit Orglers Angaben vereinbar.

---

Wenn ich zum Schluß den Versuch mache, das, was sich für die Verfettungszustände der Niere als tatsächlich erwiesen ergeben hat, mit den Anschauungen über die fettige Degeneration im allgemeinen in Beziehung zu setzen, so halte ich es gerade an dieser Stelle für geboten, meinerseits jedes Betreten des hypothetischen Gebietes zu vermeiden. Ich beschränke mich deshalb auf eine Stellungnahme zu den Angaben von Ribbert, der besonderes Gewicht auf die Feststellung legt, daß alles Fett, das in pathologisch veränderten Zellen sichtbar werde, aus dem Blute stamme, und der deshalb ausschließlich eine physiologische und eine pathologische Fettinfiltration unterschieden wissen will. Wie aus dem oben Dargelegten hervorgeht, halte ich diese Annahme in ihrer allgemeinen Fassung für den speziellen Fall der Niere durch die bisherigen Ergebnisse der morphologischen und der chemischen Untersuchungen nicht für widerlegt, freilich aber auch nicht für eindeutig bewiesen.

Für die Beurteilung der „Nierenverfettungen“ scheint mir aber aus den bisher festgestellten Tatsachen hervorzugehen, daß die Frage nach der Herkunft des Fettes an Wert für die Klärung der einschlägigen Prozesse zurücktritt gegenüber der Bedeutung, die das Sichtbarwerden von Protagon in einer großen Gruppe dieser Fälle beansprucht. Diese Substanz kommt nicht zur Beobachtung (morphologisch) in den von mir im

Sinne von Hansemanns unter dem Namen „Fettinfiltration“ zusammengefaßten Zuständen, dagegen regelmäßig in den im Gegensatz zu dieser wohlcharakterisierten Fällen von „fettiger Degeneration“, für die ihr Auftreten geradezu als Kriterium gelten kann.

Diese letzteren deshalb unter dem Namen der „myelinigen Metamorphose“ nach dem ursprünglichen Vorschlag von Kaiserling und Orgler abzutrennen, wie das noch neuerdings Dietrich getan hat, halte ich für unnötig, da alle einschlägigen Fälle mit denjenigen zusammenfallen, die von vielen Seiten schon seit längerer Zeit als „fettig degenerative“ im engeren Sinne bezeichnet worden sind. Ich kann mich dabei bis zu einem gewissen Grade auf die von Kraus in den Schlußsätzen seines Referates geäußerten Ansichten berufen. Für die Beibehaltung der alten Bezeichnung spricht m. E. auch der Umstand, daß der Zusammenhang des Sichtbarwerdens von Protagon mit dem nebenher (nahezu?) regelmäßigen Auftreten von Fett noch nicht aufgeklärt ist, wie denn überhaupt unsere Kenntnis von dem Wesen des ganzen Prozesses noch so wenig in die Tiefe gedrungen ist, daß eine Änderung der Nomenclatur wohl noch zurückgestellt werden kann.

Für die Berechtigung dieser scharfen Trennung der charakterisierten beiden Arten von Prozessen spricht m. E. ganz besonders noch die Tatsache, daß sie auch durch die klinischen Beobachtungsresultate gestützt wird. Die reinen Fälle von Fettinfiltration verlaufen ohne Albuminurie (dies gilt speziell für die oben beschriebenen Fälle); selbst die akuten Verfettungen bei der Phosphorvergiftung können bekanntlich ohne Albuminurie bestehen (vgl. meinen Fall III). Alle als „fettig-degenerativ“ bezeichneten Vorgänge dagegen gehen mit Albuminurie einher; die einzige mir bekannte Ausnahme (?) bilden Littens Mitteilungen über Amyloiddegeneration, die ohne dies Symptom verlief.

Ein wesentliches Ziel dieser Darlegung war nachzuweisen, daß schon heute die durch histologische Untersuchung der menschlichen Niere und die durch die chemische Analyse des Organs gewonnenen Resultate soweit in Vergleich gesetzt werden können, daß für weitere Untersuchungen eine gemeinsame Basis vorhanden ist.

## Schlußsätze.

Die Verfettungsprozesse der menschlichen Niere zerfallen nach morphologischen, chemischen und klinischen Gesichtspunkten in zwei Hauptgruppen, für die ohne Nachteil die Bezeichnungen der herkömmlichen Nomenclatur „Fettinfiltration" und „fettige Degeneration" beibehalten werden können.

Die „Fettinfiltration" der Niere (von Hansemann) besteht in einer chemisch durch die Vermehrung des Fettgehaltes (Landsteiner und Mucha) nachweisbaren Anhäufung von (ausschließlich) aus „Fett" bestehenden Tröpfchen in den Epithelien der Tubuli. Diese Anhäufung betrifft entweder das gesamte Parenchym oder doch bestimmte, morphologisch zusammengehörige Abschnitte desselben nahezu gleichmäßig: doch bestehen im einzelnen konstante Unterschiede in der Art der Fetteinlagerung zwischen den verschiedenen Teilen des Kanälchensystems. Die Epithelien erfahren dabei keine bis zum Untergang und zur Abstoßung führende Schädigung. Das Zwischengewebe des Organs bleibt in den reinen Fällen dieser Art auch bei den höchsten Graden der Verfettung entweder ganz oder doch nahezu völlig frei von Fett. Albuminurie tritt in diesen Fällen nicht auf.

Die fettige Degeneration wird durch das herdförmige Auftreten stark lichtbrechender Substanzen im Parenchym, besonders in der Rinde, charakterisiert. Dabei findet sich — neben Fett — regelmäßig Protagon, dessen Auftreten nach Orglers chemischen Untersuchungen lediglich auf eine Auskristallisation zurückzuführen ist. Die Epithelien erfahren dabei eine schwere Schädigung, die sich unter anderem hauptsächlich in dem Untergang und der Desquamation von Epithelzellen ausspricht. Das Zwischengewebe enthält in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ebenfalls mehr oder weniger reichliche Mengen von Fett und fettähnlicher Substanz (Resorptionerscheinung). In den hierher gehörigen Fällen besteht Albuminurie.

Ob die Verfettung der Niere bei der Phosphorvergiftung eine Sonderstellung einnimmt, muß ich offen lassen. Dieser Prozeß ist nach dem histologischen Befunde wie nach dem

Ergebnis der chemischen Analyse (Landsteiner und Mucha) als eine Fettinfiltration höchsten Grades zu betrachten. Zur Entscheidung der Frage, ob in irgend einem Stadium der P.-Vergiftung degenerative Veränderungen und Sichtbarwerden von Protagon in den Nierenzellen vorkommen, ist mein Material nicht ausreichend.

Klinisch nimmt die Phosphorniere insofern eine Sonderstellung ein, als — namentlich in frühen Stadien dieser Vergiftung — Albuminurie fehlen kann, während sie in anderen Fällen beobachtet wird.[1])

## Literatur.


1. Aschoff, L., Verh. d. Gesellsch. D. Naturf. u. Ärzte. Braunschweig 1897.
2. Dietrich, A., Experimente zur Frage der fettigen Degeneration. Münch. med. Wochenschr., 1904, S. 1510 f.

2a. Derselbe, Wandlungen der Lehre von der fettigen Degeneration. Arb. a. d. Pathol. Inst. zu Tübingen 5, Heft 1, 1904, Sep.-Abdr.

3. Dietrich und Hegler, Die morphologischen Veränderungen aseptisch aufbewahrter Organe in ihren Beziehungen zur Autolyse und fettigen Degeneration. Arbeiten a. d. Pathol. Inst. zu Tübingen (v. Baumgarten) 4, 362.
4. Fichtner, Zur pathol. Anatomie der Nieren beim Diabetes mellitus. Dieses Archiv, 114, S. 400.
5. Frerichs, F. R., Die Brightsche Nierenkrankheit und deren Behandlung. Braunschweig, F. Vieweg u. S., 1851, S. 42 u. 43.
6. von Freeden, Über topographische Anordnung des Fettes in den Zellen. I.-D., Bonn 1892.
7. Hansemann, D., Die Fettinfiltration der Nierenepithelien. Dieses Archiv, 148, S. 355.
8. Herxheimer, G., Zur Fettfärbung. Centralbl. f. Pathol., 14, 841.
9. Derselbe, Fettinfiltration und Fettdegeneration. Lubarsch und Ostertag, Ergebnisse, VIII, S. 623 f.
10. Kaiserling und Orgler, Über das Auftreten von Myelin in Zellen und seine Beziehung zur Fettmetamorphose. Dieses Archiv, 167, S. 296.
11. Kraus, Fr., Über Fettdegeneration und Fettinfiltration. Referat. Verhdlg. d. D. Pathol. Gesellsch., VI, S. 37.


[1]) Zur Erklärung mehrerer Zeitangaben im Texte bemerke ich, daß das Manuskript dieser Arbeit im Oktober (am 22. Red.) 1904 der Redaktion zugegangen ist. D. Verf.

12. Kyber, E., Weitere Untersuchungen über die amyloide Degeneration. Dieses Archiv, 81, S. 290.

13. Landsteiner, K., Über degenerative Veränderungen der Nierenepithelien. Wiener klin. Wochenschr. 1901.

14. Derselbe, Über trübe Schwellung. Zieglers Beitr., Bd. 33, S. 237.

15. Landsteiner, K., und Muscha, V., Über Fettdegeneration der Nieren. Centralbl. f. allg. Pathol. u. Pathol. Anat., 15, 752.

16. Müller, Fr., Berl. klin. Wochenschr. 1898, Nr. 4. (Zusatz zu dem Artikel von Schmidt.)

17. Orgler, A., Zur Physiologie der Nebennieren. I.-D., Berlin 1898.

18. Derselbe, Über Beziehungen zwischen chemischem und morphologischem Verhalten pathologisch veränderter Nieren. Verh. d. D. Pathol. Ges., VI, 1903, S. 76.

19. Derselbe, Chemische Nierenuntersuchungen unter Berücksichtigung des histologischen Bildes. Dieses Archiv, 176, S. 413f.

20. Orth, Lehrbuch, Bd. 2, S. 152, 158/9, 77 u. f.

21. Plečnik, Tetrachlorkohlenstoff als Durchgangsmedium bei der Paraffineinbettung. Ztschr. f. Wissensch. Mikrosk., 19.

22. Ribbert, H., Die morphol. Verhältn. bei Gegenwart von Fett in den Zellen u. f. Verh. d. D. Path. Gesellsch.. VI, 1903, S. 48.

23. Derselbe, Untersuchungen über die normale und pathologische Physiologie und Anatomie der Niere. Bibl. med. Heft C. 4.

24. Derselbe, Über die Lokalisation der fettigen Degeneration in der Niere. Centralbl. f. Pathologie, 1892, S. 353.

25. Rosenfeld, G., Über Organverfettungen. Verh. d. Kongr. f. Inn. Med. 1901, S. 518f.

26. Derselbe, Über die Herzverfettung des Menschen. Centralbl. f. Inn. Med. 1901, S. 145.

27. Derselbe, Zur Methodik der Fettbestimmung. Centralbl. f. Inn. Med. 1900, S. 833.

28. Derselbe, Zur Pathologie der Niere. Verh. d. Kongr. f. Inn. Med. 1902, S. 235.

29. Derselbe, Die Biologie des Fettes. Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 17.

30. Derselbe, Fragen der Fettbildung. Verh. d. D. Pathol. Gesellsch., VI, 1903, S. 73.

31. Derselbe, Der Prozeß der Verfettung. Berlin. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 22/23.

32. Derselbe, Ergebn. d. Physiol. (Asher u. Spiro). I. Jahrg., I. Abt., S. 651, II. Jahrg., I. Abt., S. 50.

33. Rokitansky, Lehrb. d. Pathol. Anatomie. III. Aufl., 3, 344.

34. Rosenthal, W., Über den Nachweis von Fett durch Färbung. Verh. d. D. Path. Gesellsch., II, 1899, S. 440.

35. Rumpf, Über den Fettgehalt des Blutes und einiger Organe des Menschen. Dieses Archiv, 174, S. 163f.

36. Schmidt, A., Über Herkunft und chemische Natur der Myelinformen des Sputums. Berl. klin. Wochenschr. 1898, Nr. 4.

37. Stahr, H., Der Lymphapparat der Nieren. Arch. f. Anat. u. Phys., Anat. Abt., 1900, S. 41 (75).

38. Traina, R., Über das Verhalten des Fettes und der Zellgranula bei chronischem Marasmus und akuten Hungerzuständen. Zieglers Beitr., 35, 1904, S. 1.

39. Virchow, R., Cellularpathologie. IV. Aufl., 1871, S. 400f.

40. Derselbe, Zur Entwicklungsgeschichte des Krebses nebst Bemerkungen über Fettbildung im tierischen Körper und pathologische Resorption. Dieses Archiv, 1, S. 94.

41. Zieglers Lehrb. II, 10. Aufl., 1902, S. 787, 813.

## Erklärung der Abbildungen auf Taf. I.

Fig. 1. Amyloid-Fettniere; Fixierung in Flemmingscher Lösung, Färbung mit Safranin (Celloidinschnitt). Durch Osmium geschwärzte Körnchen in den Epithelzellen und in der Nachbarschaft spindelförmiger Kerne im Zwischengewebe. Am unteren Rand ein Teil eines amyloid degenerierten Glomerulus.

Fig. 2. Fall VII. Fixierung in Flemmingscher Lösung, Färbung mit Safranin (Celloidinschnitt). Ballen- und strangförmig angeordnete Massen von Osmiumsäure reduzierender Substanz im Zwischengewebe bei chronischer Nephritis. Älterer Schnitt, etwas verblaßt.

Fig. 3. Fall VII. Formolfixierung: Färbung nach van Gieson (Celloidinschnitt). Bild aus derselben Niere bei Extraktion der fettähnlichen Substanz durch Alkohol- und Äthereinwirkung. Von Kanälchen und Blutgefäßen scharf getrennte Verbände großer, prall aneinander gelagerter Zellen mit geschrumpften Kernen. In den Zellen sind hier und da nadelförmige Lücken im Protoplasma zu erkennen, das im frischen Zustand vollständig von Nadelkristallkonglomeraten erfüllt war.

# II.

# Über die Thyreoidea von Kretinen und Idioten.

(Aus dem Pathologischen Institut zu Bern.)

Von

Sophia Getzowa.

(Hierzu Taf. II.)

Bekanntlich hat Kocher in ausführlicher Weise die Ansicht begründet und scharf formuliert, daß der kretinistische Zustand auf Mangel der Funktion der Thyreoidea zurückzuführen sei. Bis jetzt liegt aber nur eine genauere anatomische Untersuchung nach dieser Richtung vor, welcher nur kurze Mitteilungen von Hanau und Langhans vorausgingen. De Coulon konnte an fünf Schilddrüsen von echten Kretinen Veränderungen nachweisen, welche alle auf Atrophie dieses Organes hindeuten. Seitdem fand nun Herr Prof. Langhans, auf dessen Anregung hin die Arbeit von de Coulon entstanden ist, auch bei nicht kretinistischen Idioten ähnliche Zustände. Das Material, das daraufhin gesammelt wurde, wurde mir zur Untersuchung vorgeschlagen und bildet die Grundlage der vorliegenden Arbeit. Diese Gelegenheit benutze ich, um meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Langhans, meinen innigsten Dank für das interessante Thema, welches zum weiteren Forschen anregt, sowie für die bereitwillige Unterstützung während der Bearbeitung desselben auszusprechen. Wenn auch die Mikrocephalie ein von dem Kretinismus vollständig verschiedener Prozeß ist, so war es doch immerhin interessant, eine Schilddrüse eines solchen zur Untersuchung auszunutzen, vielleicht gerade zur Bestätigung der allgemein geltenden Ansicht, daß die Mikrocephalie mit dem Kretinismus nichts zu tun habe.

De Coulon untersuchte fünf Schilddrüsen von echten Kretinen und eine von einem kretinoiden Individuum, d. h. einem Individuum mit den körperlichen Eigenschaften des Kretinismus, aber normaler psychischer Entwicklung. Er fand atrophische Prozesse, welche bis zum vollständigen

Schwund des epithelialen Gewebes führen; die nicht völlig atrophischen Partien zeigten Veränderungen, so daß sie als schwach oder nicht funktionierend angesehen werden können. „Ganz normale Partien fehlen vollständig." Was den Bau der Läppchen anbetrifft, gibt de Coulon folgendes an: „Bei geringerem Grade der Atrophie erscheinen die Läppchen größer und namentlich breiter; an den hochgradig atrophischen Stellen wesentlich schmäler und langgestreckt, und an den höchsten Graden stellen sie nur schmale gelbe (bei Färbung nach van Gieson) Streifen dar, welche fast bis auf die Breite von 0,06 mm heruntergehen können." Die Drüsenbläschen sind klein, ihr Durchmesser geht auf 0,05 mm und noch mehr herab. Der Epithelbelag ist entweder von ziemlicher Dicke, einschichtig, die Zellgrenzen nur an wenigen Stellen deutlich, oder niedrig, abgeplattet. In besonders kleinen Bläschen scheint das Protoplasma im Zerfall begriffen zu sein, ist zum Teil in Form von kleinen Flecken aufgehellt, sehr blaß, nach dem Lumen hin wie ausgefressen, oder es durchzieht das Drüsenbläschen in unregelmäßigen, netzförmigen Streifen, welche an der Peripherie zu einem verschieden breiten Saum zusammenfließen, in welchem die Kerne und zwar namentlich stark aufgeblähte, liegen. Besondern Wert legt de Coulon auf die Kernform, deren Veränderungen er als Degeneration auffaßt. Er unterscheidet Kerne von normaler Größe, normaler Form, zum Teil auch mit normaler Verteilung des Chromatins, zum Teil aber mit der sogenannten Wandhyperchromatose, d. h. mit dicker Membran, an welche die Chromatinkörner herangerückt sind, während das Zentrum aufgehellt ist, und ferner 2—3 mal größere Kerne, wahrscheinlich aus der ersten Gruppe entstanden durch Aufnahme von Kernsaft, und mit ausgesprochener peripherischer Lagerung der Chromatinkörner und Fäden an der Innenfläche der Kernmembran, wo sie einen Saum von wechselnder, aber sehr geringer Breite bilden, auch das Kernkörperchen liegt ganz peripherisch. In dritter Linie beschreibt er kleine runde Kerne, kleiner wie die unter 1, völlig den Kernen einkörniger Lymphocyten gleichend, häufig von sehr dunklem Protoplasma umgeben, so daß diese Zellen den Colloidzellen Langendorfs gleichen. Er hebt aber die Möglichkeit hervor, daß sie nur Übergangsformen zu den entschieden degenerierten Kernen der vierten Gruppe bilden. Die vierte Gruppe wird von verklumpten Kernen gebildet, d. h. Kernen von sehr unregelmäßig zackiger Form und sehr dunkel gefärbt, jedoch ungleichmäßig fleckig, was wohl nur auf der verschiedenen Dicke der Kerns beruht. Diese Kerne sind zum Teil sehr groß, so messen einige längliche Kerne 0,02—0,05 mm in der Länge und bis 0,01 mm in der Breite. Diese Kerne sind in einigen Bläschen ungleichmäßig verteilt. Größere Strecken des Epithels, in welchen 3—4 und mehr Kerne Platz hätten, sind frei von solchen, und in dem übrigen Teil liegen 2—4 verklumpte Kerne, zum Teil von bedeutender Größe. „Man erhält den Eindruck, als ob mehrere bläschenförmige Kerne zu einigen wenigen verklumpten Kernen zusammengeflossen wären." Je kleiner die Bläschen, umsomehr wiegen die abnormen Kerne vor. Bläschen mit normalen Kernen finden sich wahrscheinlich

nicht. Die kleinsten Bläschen schildert er als solid. In manchen läßt die stärkere Vergrößerung noch ein Lumen erkennen. Nur in wenigen Bläschen findet sich Colloid, und zwar stark glänzendes; die meisten Bläschen sind leer, d. h. enthalten keine Substanz, die sich optisch bemerkbar macht. Das gleiche gibt auch Hanau an: Kleinheit der Drüse, Kleinheit der Bläschen, Athrophie des Epithels, nur sparsames Auftreten von colloidhaltigen Bläschen: in allen drei Drüsen relatives Vorwiegen des Bindegewebes, welches häufig von Leukocyten infiltriert war. Über das Vorkommen von Colloid in den Lymphgefäßen macht Hanau keine Angaben, hingegen sagt de Coulon daß er nur zweimal Colloid gefunden hat, ohne Retraktionserscheinungen und Vacuolen, vielleicht also, daß auch diese Masse nicht das gewöhnliche Colloid der Schilddrüse war.

Ferner beschreibt de Coulon, noch als Form der Atrophie ein Zusammenfließen der Drüsenbläschen durch Schwund der Septa, so daß infolgedessen kleine Cysten entstehen; und weiter findet er auch in den vorhandenen Strumaknoten atrophische Prozesse.

Das mir zur Verfügung stehende Material besteht aus fünf kretinistischen Schilddrüsen (eine im Nachtrag beschrieben) und fünf Schilddrüsen von angeborenem Idiotismus (zwei im Nachtrage), ferner eine Schilddrüse von einem Mikrocephalen. Die Präparate sind alle in Spiritus gehärtet (die im Nachtrage beschriebenen auch in Sublimat und Osmiumsäure), wurden in Celloidin eingebettet, die Schnitte hatten eine Dicke von 10—20 μ, als Färbung diente Hämalaun-Eosin und die Mischung von van Gieson; ferner die Färbung elastischer Fasern nach Weigert in Verbindung mit Kernfärbung durch Boraxkarmin. Die folgende Veröffentlichung behandelt nur das nichtstrumöse Gewebe, sowie das Vorkommen der von Horne und M. Schmidt beschriebenen Arterienknospen. Ich hoffe bald in einer zweiten Arbeit die Schilderung der Strumaknoten, der Epithelkörperchen, die übrigens nicht in vikariierende Funktion getreten waren, und noch einiger anderen Punkte geben zu können.

## I. Kretinen.

Dietrich, Christian, 56 Jahre alt, Kretin. 147 cm lang, gestorben am 4. September 1898, Sektion 5. September. Perikarditis fibrinosa. Atherom der Aorta. Thyreoidea wiegt frisch 9.7 g. Nach Erhärtung in Spiritus 7,6 g.

Die lobuläre Anordnung des Gewebes ist wenig deutlich, weil der größte Teil der interlobulären Septa kaum breiter ist, als die intralobulären. Nur an wenigen Stellen sieht man bei Lupenvergrößerung

größere rote Bindegewebsmassen, in welchen in der Regel Durchschnitte von Arterien und Venen liegen. Etwas besser deutlich ist der lobuläre Bau bei Leitz I, 3. Die Läppchen, die sich bei dieser Vergrößerung abgrenzen lassen, sind teils länglich, recht häufig aber auch rund; letztere haben einen Durchmesser von 0,3 bis 0,4 mm: die länglichen haben ungefähr den gleichen Durchmesser, während die Breite auf 0,1 bis 0,07 mm heruntergeht. Die Struktur dieser Läppchen zeigt sehr deutlich, daß ihr Gewebe degeneriert ist:

1. Es finden sich nur hier und da colloidhaltige Bläschen, wie man namentlich bei Färbung nach van Gieson recht übersichtlich sehen kann, da hier das Colloid durch eine gelbe Farbe von den übrigen Bestandteilen der Thyreoidea sich leicht unterscheidet. In den meisten Läppchen fehlen colloidhaltige Bläschen ganz, nur in einer Minderzahl finden sich 1 oder 2 derartige Alveolen, durchschnittlich vielleicht 6 in einem Gesichtsfelde bei I, 3. Die Durchmesser dieser Bläschen sind klein, meistens nur 0,1 mm mit geringen Schwankungen nach oben und unten, nur selten ist ein Durchmesser von 0,2 mm. Das stark glänzende Colloid ist durch eine schmalere oder breitere Spalte vom Epithel getrennt und zeigt weder am Rand noch in der Mitte Vacuolen.

2. Die leeren Bläschen sind meist klein, messen durchschnittlich 60 μ und darunter, nur wenige bis 100 μ. Das Epithel ist auffallend scharf nach außen begrenzt durch einen dünnen homogenen roten (van Gieson) Streifen. Wo die intralobulären Septa auf ein Minimum reduziert sind, oder einen sehr lockeren Bau haben, umgibt dieser Streifen als eine kreisrunde rote Linie das blasse Epithel. Wo das intralobuläre Bindegewebe fest gebaut ist, läßt er sich bei Färbung van Gieson nicht vom übrigen Bindegewebe differenzieren. Wohl aber hebt er sich bei Färbung mit Hämalaun-Eosin vom Bindegewebe durch eine dunklere Farbe ab. Bekanntlich ist für die normalen Verhältnisse der Nachweis einer Membrana propria nicht geliefert. Indessen lassen sich die eben beschriebenen Bilder kaum anders deuten als im Sinne der Existenz einer solchen Membran. Namentlich sieht man gar nicht selten Bläschen ohne Inhalt oder mit geschrumpftem und losgelöstem Epithelsaum an beliebiger Stelle im Lumen, bei welchem die beschriebene rote (van Gieson) Linie ebenfalls vom Stroma sich losgelöst hat und in mannigfachen Falten ins Lumen vorragt und in verschiedenen Fokalebenen anderen Verlauf zeigt. Kerne habe ich in oder an diesen Linien nicht gesehen. Ich kann diese Bilder nicht anders deuten, als das an diesen atrophischen Bläschen eine sehr feine strukturlose Membrana propria sich findet.

3. Das Epithel der Bläschen läßt keine Zellgrenzen erkennen, weder in Form von roten Linien, noch von schmalen hellen Spalten. Es stellt eine Art Syncytium dar, in welchem die Kerne spärlich und unregelmäßig verteilt sind. Wo es noch als Streifen erhalten ist, ist er erheblich dicker wie der normale Durchschnitt (15 bis 20 μ), hell,

wie aufgequollen. Man sieht nie, daß das Bläschen ganz von einem solchen gleichmäßig dicken Syncytium ausgekleidet wäre: an manchen Stellen ist es schmäler; in manchen ist ein Teil abgeschlossen, es bildet sich ein Defekt und das Bläschen wird dann durch die oben beschriebene Membrana propria zu einem Ring geschlossen. Das Protoplasma ist, wie gesagt, hell gefärbt; wie es scheint, infolge weniger dichter Lagerung der Körnchen. Man erhält den Eindruck, daß die Verbreiterung des Epithels wesentlich auf einer Aufquellung, ich meine auf Aufnahme von Flüssigkeit beruht. Sehr häufig sind im Protoplasma auch sozusagen Defekte in der Körnelung, so daß Lücken entstehen von verschiedener Form. Manche sind sehr unregelmäßig begrenzt, die meisten aber haben eine runde, auch ovale Form, eine scharfe Begrenzung, so daß man sie recht wohl als Vacuolen bezeichnen kann. Die Vacuolen sind von sehr wechselnder Größe, selten von der Größe eines mittelgroßen Drüsenbläschens, das heißt von 60 μ, meistens viel kleiner — bis zur Gröse eines Kerns herab. Auch ihre Zahl wechselt. Es finden sich nicht selten 4 und 6, so daß das Protoplasma auf ein Netz reduziert wird. Es ist schwierig, solche größere, scharf begrenzte Vacuolen vom eigentlichen Lumen zu unterscheiden. Das Protoplasma läßt sich selten gegen das Lumen, wenn ein solches vorhanden ist, durch eine scharfe Linie abgrenzen; es ist vielmehr gegen dasselbe in größerer oder kleinerer Ausdehnung zerklüftet; noch häufiger sind Teile von dem Protoplasma abgestoßen, liegen frei im Lumen, oder noch im Zusammenhange mit dem Epithel, woraus auch netzartige Figuren resultieren können. Auch der periphere Rand hebt sich vom Stroma oder von der Membrana propria ab, oder wird zerklüftet, aufgefasert, bekommt die oben beschriebenen Lücken. Oder die Zerklüftung erstreckt sich über das ganze Protoplasma, das heißt bis zum Lumen; die abgelösten oder zerklüfteten Partien liegen frei im Lumen. Die Zerklüftung des Protoplasmas kann ihr Extrem erreichen, indem es ganz von dem Stroma oder von der Membrana propria sich loslöst und an letzterem keine Spur mehr sich erkennen läßt. In diesem Falle haben wir eine von der Membrana propria begrenzte Masche, die von kleinen und größeren Fragmenten von Protoplasma mit und ohne Kerne, mit und ohne Vacuolen mehr oder weniger dicht ausgefüllt ist (Fig. 1, Taf. II). Oder es findet sich ein Defekt im Protoplasmastreifen und der fehlende Teil läßt sich im gegebenen Schnitte im Lumen nicht auffinden. Als letztes Stadium dieses Verschwindens des Protoplasmabelags finden wir im Stroma leere Maschen, umgeben von einer roten, vielfach gefalteten Linie, in denen kein einziges Klümpchen von Protoplasma sich mehr findet. Solche Bilder sind gar nicht selten, und können leicht mit Fettzellen verwechselt werden. Da wir aber deutliche Übergangsbilder nach diesen leeren Membranen haben, so glauben wir annehmen zu dürfen, daß wenigstens ein Teil derselben auch wirkliche leere Membranae propriae sind.

Die spätesten Stadien schildert de Coulon in folgender Weise: „Soweit noch in den Schilddrüsenbläschen ein Lumen sich findet, haben

die dem Kerne anhaften, doch können die Kerne auch vollständig frei sein. Ebenso findet sich in den Lumina nur zerfallenes Protoplasma ohne Kerne.

Die Struktur der Kerne ist stark verändert und zeigt sich in mannigfacher Weise: als Aufquellung, peripherische Lagerung des Chromatins, Zusammenballung des Chromatingerüstes, Sprengen der Kernmembran mit Herausquellen des Inhalts, Schrumpfung, Zusammenballen mehrerer Kerne. Um eine bessere Übersicht über das Aussehen der einzelnen Kerne zu bekommen, können wir zunächst unterscheiden: a) Kerne von runder oder ovaler Form und b) Kerne von gezackter oder gerunzelter. Die Kerne beider Gruppen sind sehr wechselnd in ihrer Größe, von solchen, die unter den normalen stehen, bis zu denen, die die normalen um das Drei- bis Fünffache in jeder Dimension übertreffen. Danach können wir unterscheiden: Kerne von normaler Größe mit kleinen Schwankungen nach oben und nach unten, im Durchmesser von 4 bis 6 μ, mittelgroße Kerne von 6 bis 10 μ im Durchmesser, große Kerne von 10 bis 20 μ. Kerne mit 20 μ in allen Durchmessern sind im ganzen nur sehr selten; häufiger sind schon ovale Kerne, deren größter Durchmesser 20 μ beträgt, während der kleinere nur etwa die Hälfte mißt.

a) Der näheren Schilderung der ersten Gruppe müssen wir vorausschicken, daß der Prozeß der Aufquellung bezw. Aufhellung mit der peripherischen Lagerung und Zusammenballung des Chromatins so innig verbunden ist, daß es unmöglich ist, ihn getrennt zu besprechen. Die Wandhyperchromatose beschreibt de Coulon in folgender Weise: „Die Chromatinkörner rücken an die Peripherie nach der Kernmembran hin und bilden mit derselben einen stark gefärbten, ziemlich dicken Saum, während der zentrale Teil des Kerns stark aufgehellt ist.“ Von dem Beginn des Prozesses bis zur Ausbildung einer dicken Kernmembran können wir verschiedene Stadien unterscheiden, die ineinander natürlich ohne scharfe Grenze übergehen. Der Beginn dieses Prozesses findet sich sehr häufig an den kleinen runden Kernen von normaler Größe. Das Chromatin ist nach der Membran zu vermehrt; im Zentrum hingegen spärlicher, bald auf einige Körnchen und Fädchen reduziert, bald fehlt es vollständig, und nur das meist eosinrote Kernkörperchen findet sich noch im Zentrum oder häufiger ist es auch schon an die Peripherie gerückt. Ob das in der Peripherie des Kerns befindliche Chromatin den normalen Thyreoidealkernen gegenüber absolut vermehrt ist, läßt sich nicht feststellen. In einem späteren Stadium bilden die Chromatinkörner in der Nähe der Innenfläche der Membran nur einen schmalen Saum, in höheren Graden fließen sie mit der Wand zusammen, so daß die Kernmembran nach innen wie mit kleinen Höckerchen versehen aussieht (in der Fig. 1, Taf. II). Diese Höckerchen sind oft in ziemlich regelmäßigen Abständen angeordnet. Solche Bilder finden sich in Kernen der verschiedensten Größe, namentlich auch in sehr großen. Diese Höckerchen verschwinden später und die Kernmembran sieht verdickt aus, aber gleichmäßig, während das ganze Innere häufig vollständig aufgehellt ist. Das Kernkörperchen ist in solchen

Kernen bald in der Einzahl, bald auch zu 2 oder 3 vorhanden. Sie sind mit Eosin gefärbt und rücken ebenfalls an die Wand; hier sind sie manchmal noch recht schön als hellrote Flecke zu erkennen; doch meist ist die Farbe mehr blau und selbst schwarz, vielleicht infolge davon, daß Chromatin sich aufgelagert hat und das rote Kernkörperchen verdeckt. In anderen Kernen ist nur ein relativ kleiner Teil des Chromatins der Wand genähert. Im Zentrum dagegen zeigt das noch vorhandene Chromatin Verdickung und plumpe Formen des Gerüstes; und in den höheren Graden ist das Chromatin hier zu einem Klumpen zusammengeballt, mit unregelmäßiger zerfetzter Peripherie. Wie oben gesagt, ist diese Zusammenballung des Chromatingerüstes mit Aufquellung der Kerne verbunden, so daß wir an großen Kernen diese Erscheinung am schönsten ausgeprägt finden. Ich habe ferner ein Auftreten des Chromatins in Form vereinzelter, ziemlich großer Würfel oder Körner gesehen, die sich durch völlige Aufhellung ihrer nächsten Umgebung auszeichnen. Genauer werde ich darauf bei Meyer eingehen, in welchem diese Art der Zusammenballung öfter auftritt. Und schließlich will ich noch an die erste Gruppe ein ziemlich häufiges Bild anreihen, welches zeigt, wie Kerne zugrunde gehen, nämlich Sprengen der Kernmembran. An den aufgeblähten großen, auch mittelgroßen Kernen fehlt gelegentlich ein kleines Stück der Membran, oder dieselbe erscheint wie zerrissen, an der Öffnung nach seitlich umgeschlagen, und die Chromatinkörner sind nun zum Teil durch die Öffnung in die nächste Umgebung ausgetreten. Manchmal ist dieser Defekt in der Membran recht umfangreich, es fehlt die Hälfte derselben oder auch noch mehr, und der restierende kleine Kreisbogen kann nur in Verbindung mit der seiner Konkavität anliegenden Gruppe von Chromatinkörnern als Rest des Kerns erkannt werden. Oder es kann auch die Membran vollständig fehlen und nur die noch vorhandene Gruppe von Chromatinkörnern deutet die Stelle des Kerns an. Ich habe mir beim Betrachten dieser Bilder immer die Frage vorgelegt, ob hier nicht technische Unvollkommenheiten, Zerreißung der Membran durch das Messer, vorliegen. Indessen kommen auch solche Bilder an Kernen vor, welche mitten in der Dicke des Schnittes liegen, entfernt von der oberen und unteren Schnittfläche.

b) Die zweite Gruppe habe ich oben als zackige und gerunzelte bezeichnet. Schon die äußere Form zeigt, daß wir es mit Degeneration zu tun haben. Und zwar kann man im großen und ganzen sagen, daß die Degeneration wesentlich in einem Verluste von Kernsaft, das heißt der ungefärbten Bestandteile besteht. Infolgedessen collabiert die Kernmembran und nimmt die seltsamsten Formen an, und in den höchsten Graden haben wir die verklumpten Kerne von de Coulon, die durch ihre äußerst wechselnde, unregelmäßige Form, sowie durch ganz oder fast gleichmäßig dunkle Farbe charakterisiert sind. Damit stimmt auch ferner die Tatsache, daß, je stärker diese Erscheinung ausgesprochen ist, die Größe der Kerne abnimmt. Den Beginn dieses Prozesses sieht man schon an Kernen, die im innern Bau denen der ersten Gruppe entsprechen. Die Kernmembran ist durch eine oder mehrere kleine Buchten nach innen eingedrückt, uneben, meist nur

an einzelnen Stellen, doch auch an der ganzen Oberfläche. Die Vorragungen zwischen den Buchten sind bald zackig, bald abgerundet, manchmal halbkreisförmig, so daß der Kern eine Maulbeerform hat.

Höchst seltsame Formen entstehen durch größere Einbuchtungen: eine solche nimmt die ganze Längsseite eines ovalen Kerns ein, die eine Hälfte der Kernmembran ist in den Kern eingestülpt, wie man eine Kautschuckblase in sich eindrücken kann; oder an der anderen Seite findet sich manchmal das gleiche, und der Kern sieht biskuitartig aus. Derartige Buchten sind nun ganz außerordentlich viele und von verschiedener Tiefe und Form vorhanden, so daß ein solcher Kern in jeder Fokalebene eine andere Form hat (Fig. 5, Taf. II). Je mehr nun diese Unregelmäßigkeiten ausgesprochen sind, um so dunkler erscheint das Innere. Doch sieht man meist noch in dem schon ziemlich dunkelblauen Grunde noch Chromatinfäden und Körner durch noch dunklere Farbe angedeutet, selten ist die Farbe eine ganz gleichmäßig dunkle, wie bei den zerklumpten Kernen von de Coulon. (In Fig. 2, Taf. II findet man zahlreiche derartige Kerne.) Von diesen Kernen ist noch eine besondere Form zu erwähnen, die dadurch entsteht, daß dieselben durch große, außen anliegende Vacuolen eingedrückt werden. Der Kern hat dann auf dem Durchschnitt die Form eines schmalen Halbmondes; die konkave Fläche, welche die Vacuole begrenzt, stellt einen schönen Kreisbogen dar, ohne Unregelmäßigkeiten, an der konvexen dagegen sieht man häufig zahlreiche Vorragungen und Einbuchtungen von mäßigen Dimensionen und wechselnder Form (Taf. II, Fig. 4 oben). In allen diesen Bläschen, in denen die beschriebenen Kerne, namentlich diejenigen mit stärkerer Degeneration sich finden, fällt die geringe Zahl der Kerne auf, wie schon am Anfang hervorgehoben wurde. Coulon hat ein Zusammenfließen von Kernen aus der eigentümlichen Verteilung vermutet, welche gerade die verklumpten Kerne in manchen Bläschen zeigen. „Größere Strecken des Epithels, an welchen 3 bis 4 normale Kerne und mehr Platz hätten, selbst solche von der Hälfte des Umfanges einer Alveole, sind frei von Kernen, während in dem übrigen Teil 2 bis 4 verklumpte Kerne in weiten und ungleichen Abständen sich finden. Man erhält den Eindruck, als ob mehrere bläschenförmige Kerne zu einigen wenigen verklumpten Kernen zusammengeflossen wären, was natürlich auch ein Zusammenfließen der Zellen, einen Schwund der Zellgrenzen voraussetzt.“ Solche Bilder habe ich nicht gesehen. Aber es scheint mir eine andere Erscheinung für die Vermutung von de Coulon zu sprechen, welche in einem anderen Fall prägnanter auftritt, nämlich die außerordentliche Größe mancher verklumpter Kerne (70 μ), bei gleichzeitigem außerordentlichen Chromatinreichtum: das Chromatingerüst stellt einen dicken Chromatinknäuel dar, welcher nur von spärlichen ungefärbten Stellen durchbrochen ist.

Colloidhaltige Bläschen. Schließlich komme ich auf die noch colloidhaltigen Bläschen, welche also den normalen am nächsten stehen. Der Durchmesser der normalen wird nach Ebner von Kölliker auf 45 bis 110 μ, nach Siemon auf 80 bis 220 μ angegeben. In der vorliegenden

Thyreoidea beträgt der Durchmesser der größeren 140 μ, häufig aber geht derselbe auf 80 und selbst 60 herunter. Sie sind rund, länglich, oval. Das Colloid in ihnen ist stark glänzend, färbt sich mit Hämalaun-Eosin violett, nach van Gieson bräunlich. mit rotem Ton gemischt, manchmal wiegt das Rote vor und häufig sind die peripherischen Partien schwächer lichtbrechend und haben eine rosa oder blaßviolette Farbe. In vielen Bläschen füllt dasselbe das Lumen vollständig aus und das Epithel ist auf einen ganz schmalen Saum von Protoplasma reduziert, in welchem plattgedrückte dunkle, verklumpte Kerne liegen, die kein Chromatingerüst erkennen lassen. Die Zahl der letzteren ist gering und in manchen Bläschen ist in einem Schnitt gar kein Kern zu erkennen. In manchen Bläschen ist das Colloid etwas von dem Epithel zurückgezogen, aber immer noch von rundlicher Form. Retraktionserscheinungen wie Randvacuolen und Vacuolen im Innern fehlen. Was am interessantesten an diesen Bläschen ist, ist der Zustand der Kerne. Derselbe deutet auf äußerste Degeneration des epithelialen Saumes hin und das vorhandene Colloid wird wohl als ein Rest aus der früheren Tätigkeitsperiode anzusehen sein, das Blaßwerden an der Peripherie vielleicht als ein Zeichen der Auflösung. Das Vorkommen von Colloid in den Lymphgefäßen, sowie das Verhalten der Gefäße und die hier an den Arterien äußerst zahlreich vorkommenden Knospen verschiebe ich auf später.

Bracher, Johann, 56 Jahre alt, Kretin, 144 cm lang, gestorben am 22. August 1897, morgens 9 Uhr, Sektion 23. August, 10 Uhr. Peritonitis. Die Thyreoidea wiegt frisch 16,3 g, nach Erhärtung in Spiritus 10,62 g.

Viel einfacher, wenn vielleicht auch in höherem Grade degeneriert, zeigt sich diese Thyreoidea. Wir wollen hier am Stroma beginnen, welches gegenüber dem spezifischen Thyreoidealgewebe weitaus das Übergewicht hat. Auffällig ist der äußerst lockere Bau desselben. Feste Bündel, in denen man die einzelnen Fibrillen nicht oder nicht gut erkennen kann, treffen wir so gut wie nie. Hingegen finden sich in den interlobulären Septen ziemlich breite Bündel, manchmal von 0,2 mm Durchmesser, die aus ganz deutlichen lockeren, parallel laufenden, welligen Fibrillen bestehen. Die Läppchen lassen sich hier, wie bei Dietrich, nicht immer abgrenzen. Sie sind klein, rundlich, auch oval, messen in der Länge 0,5 mm, in der Breite 0,2 bis 0,4 mm. Sehr ausgesprochen ist hier das Auftreten von Fettgewebe in den Läppchen, die manchmal fast ganz in Fettgewebe umgewandelt sind, so daß nur 1 oder 2 Drüsenbläschen andeuten, daß es sich hier um ein ehemaliges Drüsenläppchen handelt. In anderen Läppchen sind Drüsenbläschen und Fettzellen mehr oder weniger gleichmäßig untermischt und in gleich großer Zahl vorhanden; in wieder anderen sind die Fettzellen spärlich. Die interlobulären Septa dagegen bleiben, wie ich sehe, frei von Fett und durchziehen, nach van Gieson, in Form von breiten roten Streifen das Gewebe, zwischen welchen sich dann diese in Umwandlung begriffenen Drüsenläppchen finden. Im höchsten Grade der Degeneration sehen die letzteren wie zusammengedrückt aus, sind länglich.

schmal und messen bloß 0,5 : 0,1 mm. Die Fettzellen sind immer schön ausgeprägt, von gleichmäßiger Größe und in den länglichen, wie komprimierten Läppchen ebenfalls länglich. Die eigentümlichen großen, granulierten und vacuolisierten Zellen, die bei Dietrich beschrieben sind, die vielleicht Entwicklungsstadien der Fettzellen darstellen, habe ich hier nicht gesehen.

Ferner finden sich mitten in der Thyreoidea Felder von $\frac{1}{2}$ mm Durchmesser, die nur aus Bindegewebe bestehen, in denen man nur in der Peripherie ganz vereinzelte atrophische Drüsenbläschen sieht. Dieser Umstand, sowie die Größe der Felder lassen den Schluß ziehen, daß hier ganze Drüsenläppchen völlig zugrunde gegangen sind. Das Bindegewebe ist äußerst kernarm, aber von lockerem Bau, und zwischen den Fibrillen und schmalen Fibrillenbündeln findet sich eine leicht schattierte, farblose Substanz ohne bestimmten Charakter. In den Läppchen mit Thyreoidealgewebe haben wir auch im ganzen Gesichtsfelde äußerst lockere, wellige Bindegewebsfibrillen, zwischen welchen bald dichter, bald seltener die degenerierten Thyreoidealbläschen auftreten, von einem immer geschlossenen, breiteren oder feineren, nach van Gieson roten Ring umgeben, der sich hie und da vom Stroma abhebt und ins Lumen vorragt. Ob auch hier eine Membrana propria vorliegt, vermag ich nicht zu entscheiden. Einige leere Membranen mit Falten nach dem Lumen zu habe ich gesehen, die allerdings nicht als Fettzellen gedeutet werden dürfen. Die Degeneration des Bläschens läßt sich auch hier zunächst aus dem Fehlen des Colloids schließen. Die colloidhaltigen Bläschen sind hier noch spärlicher als bei Dietrich: bei I, 3 haben wir in manchem Gesichtsfelde 2 bis 3, viel häufiger gar keine. Die Bläschen sind kleiner als bei Dietrich, zeigen keine sehr bedeutenden Schwankungen in ihrer Größe. Dieselbe beträgt weitaus am meisten 30 μ; einige messen 45 μ, seltener 75 μ. Wenn bei Dietrich ein an vielen Bläschen noch teilweise gut erhaltener ringförmiger Protoplasmabelag mit oder ohne Kern sich findet, so fehlt hier ein solcher vollständig. Wohl haben wir, wenn auch sehr selten, einen kleinen Teil eines Protoplasmastreifens, der sich aber von der Membrana propria oder dem Stroma abgehoben hat und die Vorstufe der weiteren Degeneration bildet, wo das Epithel frei meist zentral im Lumen des Bläschens liegt, dasselbe etwa zur Hälfte ausfüllend, in Form eines unregelmäßig begrenzten, nach der Peripherie hin wie zerklüfteten Protoplasmaklumpens mit einigen unregelmäßig verteilten Kernen, oder ohne solche und jedenfalls ohne Zellgrenzen. Manchmal zieht sich ein Protoplasmafortsatz bis zur Wand hin, noch seltener ist der Klumpen gar wandständig. Neben dem größeren Klumpen kommen oft noch kleinere Massen von Protoplasma vor von der verschiedensten Form, hie und da auch ein freier Kern, oder auch ein Kern mit beliebig anhaftenden Protoplasmafetzen. Oft ist dem Protoplasmaklumpen ein Colloidrest beigemengt. Die Größe desselben wechselt von der eines Kerns bis auf das Drei- bis Vierfache. Das Protoplasma erscheint dadurch rötlich (van Gieson) oder bläulich (Hämalaun-Eosin), und oft kann man nur bei Ölimmersion

als dessen Ursache eine kleine Kugel oder Fetzen von Colloid erkennen. Das Protoplasma ist grobgekörnt, ungleichmäßig, so daß dunklere und hellere Stellen abwechseln, und häufig sieht man bei Ölimmersion kleine, unregelmäßig begrenzte Lücken in demselben. Dann und wann enthält das Protoplasma feine Vacuolen von der Größe eines Kernkörperchens und sieht wie ein feines Netz aus. Nur ganz selten finden sich auch große Vacuolen vereinzelt. Es wiegt in sämtlichen Bildern eher ein direkter Zerfall von Protoplasma vor, gegenüber einer Auffaserung durch Aufquellung, wie es bei Dietrich der Fall war.

Auffällig sind einzelne Stellen im Protoplasma durch ihre braune Färbung: sie treten meist in einer Gruppe benachbarter Bläschen auf. In diesen Stellen lassen sich auch fast schwarz gefärbte, ziemlich grobe, spärlich und nicht dicht stehende Körner erkennen. An manchen Stellen ist die braune Färbung heller und glänzend. Es macht den Eindruck von Pigment, hingegen fiel die Eisenreaktion negativ aus.

Die Kerne verhalten sich in ihrer Zahl und Verteilung gleich, wie bei Dietrich, sind eher noch sparsamer. Die Degenerationsformen sind wesentlich die gleichen. Die große Mehrzahl hält sich auf einem mittleren Grade der Entartung, die verklumpten Kerne ohne deutliches Chromatingerüst finden sich nur selten. Viele Kerne sind noch rund oder leicht oval, mit einem Durchmesser von 10 bis 12 $\mu$ oder sogar 20 $\mu$, die Kernmembran doch meistens in verschiedenem Grade gerunzelt und gezackt, und nicht selten sieht man diese Unregelmäßigkeiten erst bei Ölimmersion. Auch Kerne mit zahlreichen und größeren Buchten, die beim Schrauben alle möglichen Formen annehmen, sind häufig. Alle diese Kerne sind sehr reich an Chromatin, welches klumpige Formen bildet, die in der Mitte des Kerns sich zusammenballen, während die Peripherie aufgehellt wird. Das eosinrote Kernkörperchen verschwindet in der zentralen dunklen Masse. Die gleichen Formen habe ich bei Dietrich beschrieben, doch finden sich bei ihm mehr die Anfangsstadien, in welchen man die einzelnen verdickten Fäden und Körner noch auseinanderhalten kann, während bei Bracher die zentralen Chromatinmassen in höherem Maße zusammengeflossen sind. Auffallend sind solche Kerne schon bei I, 3 in jedem Gesichtsfelde, bald in der Einzahl, bald in der Mehrzahl; sie erscheinen hell, groß (20 $\mu$ in jeder Dimension), mit großem zentralen, dunklen Fleck, der bei stärkerer Vergrößerung als das zusammengeballte Chromatingerüst sich erweist, von dem häufig noch feine Fäden ausgehen. Die Aufquellung ist hier mehr mit der Zusammenballung des Chromatingerüstes verbunden, als mit der Wandhyperchromatose, wie es bei Dietrich der Fall war: die hellen, aufgeblähten Kerne mit äußerster Wandhyperchromatose finden sich hier selten. Bilder von Sprengen der Kernmembran mit Austreten der Chromatinkörner sind hier auch nur selten.

Ich gebe ferner die Abbildung einiger besonderen Kernformen, die durch ihre Seltsamkeit auffallen. In Fig. 6, Taf. II ist ein Kern in vier Einstellungen abgebildet dessen Degeneration man auch unter dem Namen

Wandhyperchromatose zusammenfassen könnte. Die Chromatinkörner liegen namentlich an Stelle der Kernmembran, die größeren deutlich kuglig, die kleineren eckig, und sind vielfach durch feine Fäden verbunden, oder auch isoliert, so daß eine unterbrochene, mit zahlreichen Verdickungen versehene Membran vorzuliegen scheint. In Fig. 7, Taf. II ist ein ähnlicher Kern, welcher einen größeren Defekt des Chromatins zeigt. Am interessantesten ist der eine Kern in Fig. 4, Taf. II (unten). Hier war die Stelle des Kerns gar deutlich durch feinkörniges Protoplasma begrenzt, als ein ganz heller rundlicher Fleck, aber von einer Kernmembran ist nichts sichtbar, dagegen liegen an Stelle derselben Chromatinkugeln von verschiedener Größe, zum Teil ziemlich dicht, während im Innern nur ein einziger verwachsener Chromatinfleck liegt. Beim Schrauben lassen sich auch leicht die Chromatinkörner erkennen, welche an den dem Auge des Beobachters zu- und abgewandten Oberflächen sich finden. Von verbindenden Chromatinfäden ist absolut nichts zu sehen. Der andere in diesem Bläschen befindliche Kern ist nach Art einer Kautschukblase eingebuchtet. Einen ähnlichen Kern können wir anführen, wo an Stelle der ganzen Kernmembran in regelmäßigen Abständen sich Chromatinkörner fanden, und auch im ganzen Zentrum waren bloß ebensolche Chromatinkörner ohne einen einzigen Verbindungsfaden.

Die colloidhaltigen Bläschen sind bedeutend größer, als die leeren. Die kleineren messen 90 bis 130 $\mu$, die größeren bis zu 0,2 mm. Durch Colloid ganz ausgefüllte Bläschen mit einem plattgedrückten Epithelsaum, von dem fast nur die schmalen, länglichen, dunklen Kerne ohne erkennbares Chromatingerüst sichtbar sind, wie es bei Dietrich der Fall war, finden sich hier äuserst selten, und in der Regel ist hier das Epithel vom Stroma abgehoben und haftet dem Colloid an. als roter (van Gieson) Streifen mit plattgedrückten verklumpten Kernen. In den meisten anderen Bläschen füllt das Colloid nur einen Teil des Bläschens aus und manchmal nur einen sehr kleinen Teil, liegt meist im Zentrum; das hier ziemlich breite Epithel ist auch vom Stroma abgehoben, haftet dem Colloid an, manchmal noch als ein kontinuierlicher Ring, häufiger als ein unterbrochener; am meisten haften bloß einige Schollen vom Epithel dem Colloid an, während der Rest fehlt. Die Kerne sind immer deutlich degeneriert, gehören meist zu den leicht gerunzelten mittelgroßen Formen, auch diejenigen im mittleren Grade der Degeneration sind nicht selten, und auch Kerne mit peripherischer Lagerung des Chromatins finden sich häufig. In den noch erhaltenen Streifen treten die Kerne etwas reichlicher auf und sind vielleicht auch regelmäßiger angeordnet, jedoch lassen sich nie Zellgrenzen erkennen. Die Bläschen mit zerfallenem Epithelstreifen, wo dem Colloid nur einige Epithelschollen anhaften, dürfen wohl als Vorstadium derjenigen sogenannten leeren Bläschen angesehen werden, die oben beschrieben sind, wo an Stelle des Epithels ein Protoplasmaklumpen, mit oder ohne Kerne gemischt, mit einer kleinen Colloidkugel sich findet. Das Colloid zeigt auch bei Bracher nie Retraktionserscheinungen und enthält nie Vacuolen. Häufig wird es am Rande

heller und in den Bläschen mit Epithelschollen ist es oft am Rande wie zerklüftet, und in den letzten Stadien der Degeneration in den Bläschen mit gemischten Klumpen von Protoplasma und Colloid sieht das Colloid nicht selten gar zerfetzt, blaß aus. Wir haben also deutliche Bilder des Zerfalls des Colloids.

Witschi, Babette, 71 Jahre, Kretine, 128 cm lang, gestorben am 5. April 1902, 4½ Uhr morgens, Sektion 5. April, 2 Uhr nachmittags. Eitrige Bronchitis. Die Thyreoidea wiegt nach Erhärtung in Spiritus 12 bis 13 g. Es läßt sich normales Thyreoidealgewebe auch mikroskopisch nicht erkennen. Und vom nicht strumösen Gewebe wurde bei der Sektion bloß links ein 2½ cm langer, 5 mm breiter, 4 mm dicker Rest gefunden, in welchem noch die Hälfte von einem Colloidknoten eingenommen war. Auch mikroskopisch habe ich an keiner anderen Stelle atrophisches Thyreoidealgewebe mehr gefunden. Dieser makroskopisch bemerkbare Rest stellt einen langen durch Fettgewebe unterbrochenen Streifen dar von Läppchen mit zusammengeflossenen Bläschen, welche ich bei dem Idioten Meyer, wo sie zahlreicher vorhanden sind, beschreiben will.

In den größeren Arterien finden sich in großer Zahl Intimaknospen, die zum Verschluß des Lumens führen. Ich beschreibe sie ausführlicher in einem besonderen Kapitel.

Gran, Jakob, 71 Jahre, Kretin, 147 cm lang, gestorben am 18. Juni 1902, 4½ Uhr morgens, Sektion 18. Juni, 1 Uhr nachmittags. Sklerose der Coronararterien, der Aorta, Gehirnerweichung. Die Thyreoidea wiegt frisch 32,75 g. Struma nodosa. Abgesehen von diesen Strumaknoten wurde in zahlreichen Blöcken bis jetzt kein Thyreoidealgewebe gefunden. Doch wird die Untersuchung der Knoten noch vollständig durchgeführt und ich werde in einer zweiten Arbeit darüber berichten.

## II. Idioten.

Meyer, Gottfried, 36 Jahre, Idiot, ohne kretinistischen Habitus, gestorben am 3. September 1898, morgens 6½ Uhr, Herniotomie nach Incarceration, Darmparese, Peritonitis fibrinosa. Von der Thyreoidea wurde leider frisch weder Maß noch Gewicht genommen und auch nachher, ohne diese Vorsichtsmaßregel nachzuholen, wurde sie in Blöcke zerlegt. Ich kann daher nur mitteilen, daß dieselbe als sehr klein im Sektionsprotokoll bezeichnet ist: „die linke Hälfte stark atrophisch, in der rechten ein nuß- und ein haselnußgroßer Colloidknoten und unterhalb desselben eine geringe Menge von atrophischer Drüsensubstanz.“ Ich kann dem noch zufügen, daß die äußerste Kleinheit dieser Thyreoidea sich auch aus der Zahl und Größe der Blöcke erschließen läßt.

Schon die Lupenvergrößerung zeigt eine relativ gut erhaltene Einteilung des Gewebes in Läppchen, und zwar in sehr kleine. Die interlobulären Septa sind sehr locker, wellig, lassen die einzelnen Fibrillen leicht erkennen, sind breiter wie in der Norm, messen meist 35 bis 70 μ, auf kurzen Strecken sogar bis 0,2 bis 0,3 mm. Die größeren Läppchen

sind meist oval und messen 0,5 : 0,25 mm, selten etwa das doppelte davon: öfter dagegen sind sie kürzer und schmäler. In den Läppchen ist das Bindegewebe ebenfalls breiter und lockerer als normal, jedoch nicht in solchem Grade aufgelockert, wie bei Bracher. Sie weisen auch im vorliegenden Falle eine lipomatose Umwandlung geringen Grades auf. In fast allen Läppchen finden sich vereinzelte Fettzellen, andere sind teilweise in Fett umgewandelt, bald in ihrem Zentrum, bald mehr an der Peripherie. Und ferner findet man größere Gruppen von Fettzellen, zwischen ihnen ein noch erhaltenes Bläschen zum Beweis, daß hier ganze Drüsenläppchen zugrunde gegangen sind. Die bei Dietrich beschriebenen großen granulierten und vacuolisierten Zellen fehlen hier wie bei Bracher. Von der Membrana propria findet man nur hie und da eine Andeutung, in Form einer kontinuierlichen roten (van Gieson) Linie fast an der ganzen Peripherie des Bläschens, vom Stroma etwas abgehoben, oder auch in Form von leeren gefalteteten Membranen. In den Bläschen findet man deutliche Zeichen der Degeneration. Dies läßt sich erschließen aus dem Fehlen des Colloids und der Beschaffenheit des Epithels, und besonders der Kerne desselben. Manche Läppchen haben nur leere Bläschen ohne Colloid. Im großen und ganzen möchte ich die Zahl der leeren auf das Vier- bis Fünffache der Anzahl der colloidhaltigen schätzen und wenn wir die große Zahl der noch zu schildernden stärker atrophischen Läppchen berücksichtigen, welche keine Bläschen enthalten, so müssen wir in der vorliegenden Thyreoidea das Colloid als sehr spärlich bezeichnen.

Die leeren Bläschen sind sehr wechselnd in ihrer Größe, ihr Durchmesser beträgt meist 40 bis 90 μ, nicht selten auch 130 μ, selbst bis 170 : 130 μ. Ihr Epithel ist meist nach dem Lumen hin zerklüftet, aufgefasert, oder es durchzieht netzförmig das Lumen, häufig große runde oft scharf begrenzte Vacuolen umgebend. Oder das Protoplasma ist vom Stroma abgehoben, fehlt stellenweise oder total und hier sieht man nur ein paar nackte Kerne, im Lumen hingegen einige Fetzen von Protoplasma.

Die Kerne sind sparsam, etwa 3 bis 4 in einem Bläschen von 40 bis 50 μ im Durchmesser. Vielleicht die Hälfte der gesamten Kerne gehört zu den letzten Stadien der gezackten, verklumpten, sehr dunklen Formen. Auffällig ist die bedeutende Größe mancher, sie messen in der Länge und Breite 55 : 35 μ, selbst einen Kern von 70 : 50 μ habe ich gesehen. Solche großen Kerne sind fast nie gleichmäßig dunkel, sondern man erkennt an einzelnen Stellen in ihnen ein sehr verdichtetes Chromatingerüst. Selten sind die Anfangsstadien der gezackten Formen, ferner jene helleren Formen mit größeren Buchten, die beim Schrauben ihre Form wechseln. Die andere Hälfte der Kerne ist rund und oval, meist mittelgroß von 10 bis 15 μ, die größeren messen 20 : 20 μ und selten auch über 20 μ. Auffällig ist die außerordentliche Häufigkeit derjenigen Degeneration, die wir bei Dietrich als Zusammenballung des Chromatins in grobe Körner erwähnt haben. Sehr häufig ist namentlich in den kleinen

runden, die der Größe und Form nach den normalen Kernen gleichen, auch in den mittelgroßen Kernen das Chromatin in relativ spärlichen (10 bis 20) groben, runden oder auch manchmal viereckigen, fast schwarzen Körnern zusammengeballt, welche in dem wasserhellen Innern zerstreut liegen; die viereckigen und gröberen runden haben selbst wieder manchmal einen helleren Fleck im Zentrum. Ein besonderes Kernkörperchen ist nicht zu erkennen.

Wir gehen über zu den Bläschen, welche weniger degeneriert sind, die aber auch viel seltener auftreten. In diesen bildet das Epithel einen (bis 20 μ) dicken Wandbelag, der nach innen glatt und durch eine rote Linie begrenzt sein kann, meist aber leicht aufgefasert und zackig ist, wie in Zerfall begriffen, und nur selten Zellgrenzen in Form von feinen roten Linien oder schmalen hellen Spalten aufweist. Die Kerne sind spärlich, ungleichmäßig verteilt und im höchsten Grade degeneriert, meist verklumpt; da, wo Zellengrenzen sich finden, sind sie etwas besser erhalten und zeigen Zusammenballung des Chromatins oder Wandhyperchromatose. In manchen Bläschen sind zwei oder drei kleine, runde, etwas dunkle Kerne von dunkel granuliertem Protoplasma umgeben, während in dem übrigen Teil das Protoplasma ganz seine Körnelung verloren hat. Die Kerne dieser Zellen werden wohl denjenigen gleichen, welche de Coulon unter Nr. 3 beschrieben hat.

Eine weitere Art der Degeneration stellen Läppchen dar, in welchen nach Schwund der intralobulären Septa, die Bläschen zu einem langen schmalen (200:55 μ) Protoplasmastreifen mit dunklen verklumpten Kernen zusammengeflossen sind. Bei Dietrich und Bracher haben wir sie nicht erwähnt, da sie nur ausnahmsweise und in der nächsten Nähe der Strumaknoten sich fanden, bei Witschi hingegen besteht der zum Verschwinden kleine Thyreoidealrest aus wenigen solchen zerstreut im Fettgewebe gelegenen äußerst kleinen Läppchen. Im vorliegenden Falle finden sich solche Läppchen hie und da zerstreut zwischen oben beschriebenem, weniger atrophischem Drüsengewebe, jedoch öfter in kleinen Gruppen, und wir haben auch Schnitte, in welchen man bei I, 3 in manchem Gesichtsfelde blaß solche Läppchen sieht. Fig. 2, Taf. II zeigt eine solche Gruppe von länglichen, schmalen Feldern von Protoplasma (100 bis 200 μ lang und 60 bis 70 μ breit), durch verhältnißmäßig breite Bindegewebssepten voneinander getrennt. Selbst bei van Gieson sieht man kein Bindegewebe in diese Protoplasmamassen eindringen. Daß es sich aber um letzte Reste von Läppchen und nicht bloß um degenerierte Bläschen handelt, ergibt sich grade aus der Breite der trennenden Septa, der Größe und dem Kernreichtum der Felder, sowie auch ihrer größeren Zahl. Das intralobuläre Bindegewebe ist also geschwunden. Das Protoplasma ist körnig, aber nicht gleichmäßig, an einzelnen Stellen sehr blaß, vielfach von kleinen Vacuolen durchsetzt. Die Kerne sind alle im höchsten Grade degeneriert, dunkel, verklumpt, einige mittelgroße mit noch erkennbarem Chromatingerüst, andere fast

gleichmäßig dunkel gefärbt, durchgängig klein. Hie und da findet man eine deutliche Colloidkugel, fast den ganzen Breitendurchmesser des Läppchens einnehmend. Von Zellgrenzen ist nichts zu sehen.

Einen noch weiteren Grad der Degeneration erreicht eine Stelle, deren Durchmesser von 2,5 mm im Vergleich mit den benachbarten viel kleineren atrophischen Läppchen mit zusammengeflossenen Bläschen es sehr wahrscheinlich macht, daß sie aus mehreren Läppchen durch Zusammenfließen entstanden sind. Dieses Feld wird von reichlichen, in beliebiger Richtung verlaufenden Bindegewebsfibrillen und einigen lockeren schmalen Bündeln von solchen durchzogen; es ist nun dicht mit dunklen verklumpten Kernen besät, bald nur um eine Kernbreite voneinander entfernt, bald auch so dicht, daß sie einander teilweise überlagern: Protoplasma um diese Kerne läßt sich nur selten erkennen. Die Kerne gleichen vollständig denen der kleineren länglichen Streifen und den noch erhaltenen einzelnen atrophischen Bläschen mitten in diesem Felde: hie und da liegt zwischen ihnen ein blasser Colloidrest, den nur die Ölimmersion aufdeckt. Kleinere Felder ähnlicher Art finden sich übrigens noch zerstreut in dieser Thyreoidea, wie auch bei Dietrich und Bracher.

Die colloidhaltigen Bläschen sind auch äußerst degeneriert. Sie sind größer als die leeren, ihr Durchmesser schwankt zwischen 90 bis 220 μ. Sie haben ein niedriges abgeplattetes Epithel, teilweise als noch erhaltener Protoplasmastreifen mit dunklen, etwas platten Kernen, meist aber sieht man, wie bei Dietrich, an Stelle des Epithels nur die äußerst plattgedrückten, meist in das Lumen deutlich vorspringende Kerne, während das Protoplasma zwischen ihnen sich nicht erkennen läßt. Es kommen übrigens auch leere Bläschen mit solchem Epithel vor; es scheint, daß diese ihr Colloid nachträglich verloren haben. Das Colloid füllt hier und da fast das ganze Bläschen aus, nur durch einen schmalen Spalt von dem Epithel getrennt; häufiger nimmt es aber nur einen größeren oder kleineren Teil des Bläschens ein, liegt zentral oder ist wandständig. In keinem Fall zeigt es Retraktionserscheinungen; dagegen zeigt sich am Rande immer ein Farbenunterschied: das nach van Gieson stark lichtbrechende gelbe Colloid klingt am Rande in einem schmalen Saume blaß rosa-violett ab, oder das Colloid ist auf einer Seite hellgelb, wird allmählich blasser, um auf der anderen Seite hellrosa zu werden. So erhält man den Eindruck, als ob das Colloid nach den blassen Stellen sich allmählich verdünnt. In einzelnen Bläschen ist das ganze Colloid blaß, rein rosa, in anderen wieder ist ein violetter Farbenton beigemengt. In manchen Schnitten sieht man nur diese mehr rosa oder mehr blaue Färbung. Ebenso schön wechselt die Farbe des Colloids bei Färbung mit Hämalaun-Eosin: violett mit teilweisem Vorwiegen der Rosafarbe, teilweise der blauen, und oft findet man eine fast rosa gefärbte Colloidkugel mit einem großen blauen zentralen Fleck. Vacuolen von verschiedener Größe findet man nur manchmal, und zwar in dem blassen, nie in dem stark glänzenden Colloid.

Oder wir haben manchmal nur einen kleinen Rest des Colloids im Zentrum, von dem Fortsätze nach allen Richtungen ausgehen, die netzartig das Lumen durchziehen.

Reusser, Jakob, 50 Jahre alt, Idiot, ohne kretinistischen Habitus, gestorben am 7. Januar 1899 10 Uhr morgens. Sektion 9. Januar 11 Uhr morgens. Hernia cruralis incarcerata. Die Thyreoidea wiegt 10,45 g. Auf den Schnittflächen finden sich zahlreiche 5—6 mm große Knoten zum Teil mit Colloid, zum Teil mehr weißlich, auch findet sich ein Colloidknoten von 1½ cm im Durchmesser.

Die Läppchen lassen sich nicht überall gut abgrenzen; da, wo dieses möglich ist, sind sie durchschnittlich größer als in den vorher beschriebenen Fällen. 0,5—1,0 im Durchmesser mit kleinen Schwankungen nach oben und unten. Sie sind rund oder oval, nur in der Nähe der Strumaknoten sind sie schmal und länglich, komprimiert, aber ihre Struktur unterscheidet sich nicht von der runden. Das Stroma ist mäßig verbreitert, von lockerem Bau und man trifft, wie in den vorigen Fällen, auch stark verdickte interlobuläre Balken von 1—2 mm. Innerhalb der Läppchen heben sich die Membranae propriae sehr schön ab, bald als eine einzige, kontinuierliche, kreisrunde, feine oder auch dickere Linie, aus konzentrisch verlaufenden Fibrillen bestehend. Eine lipomatose Umwandlung zeigt sich nur in der Gegend des Isthmus in einer kleinen Strecke, auch hier finden sich keine granulierten und vacuolisierten Zellen, wie sie bei Dietrich beschrieben sind. Bei der Lupenvergrößerung gewinnt man den Eindruck, daß es sich um eine weniger degenerierte Thyreoidea handelt, da die Zahl der colloidhaltigen Bläschen hier eine viel größere ist, sie mag etwa den dritten Teil der gesamten Bläschen betragen. Die Größe der Bläschen schwankt, die leeren messen von 30—40 μ, selten sind sie etwas größer, meist rund oder leicht oval; die colloidhaltigen messen meist 70 μ und oft findet man größere längliche 100 μ lang und halb so breit. In den leeren Bläschen zeigen die Kerne im großen und ganzen dieselben Arten der Degeneretion wie in den vorher beschriebenen Fällen. Es handelt sich meist um runde mittelgroße Kerne mit degeneriertem Chromatingerüst in Form der Wandhyperchromatose oder der Zusammenballung in plumpe Körner. Auch hier sind auffällig manche große Kerne, in deren Zentrum sich ein dicker dichter Chromatinknäuel findet, von dem noch hier und da einige Fädchen zur Wand ziehen, dieser Knäuel liegt in einem aufgehellten Grunde. Oder wir haben dem vorliegenden Falle eigene Kerne mit einer Art von Zusammenballung, wo im Innern bald mehr, bald weniger zahlreiche dunkle, etwas diffus begrenzte Flecke von verschiedener Größe punktförmig und bis zur Größe eines Kernkörperchens und darüber sich finden. Die Zusammenballung in grobe, scharf abgegrenzte Kerne fehlt hier ganz. Hingegen machen diese diffus begrenzten Flecke den Eindruck, als wenn der Rand der Körner sich auflöse. Diesem Falle eigentümlich ist auch die außerordentliche Armut vieler Kerne an Chromatin; man sieht oft im ganzen Kerne bloß ein paar plumpe Fäden oder Körnchen,

hingegen sieht der Grund solcher Kerne nicht wasserhell aus, sondern ist diffus bläulich verfärbt (auch bei ganz distinkt färbendem Hämalaun). Ebenso verhalten sich manche Kerne mit leichter Wandhyperchromatose, mit einer leicht verdickten Membran. Das eosinrote Kernkörperchen sieht man noch oft in solchen Kernen, hingegen nicht in denen mit zusammengeballtem Chromatingerüst. Die kleinen Kerne, die der Form und Größe nach den normalen am nächsten stehen, sind auch immer gleich den mittelgroßen degeneriert. Die größeren Formen (20 μ) sind selten, in ihnen tritt besonders schön auf das zu Flecken oder zu dicken Knäueln degenerierte Chromatingerüst. Von den gezackten Formen findet man meist die Anfangsstadien mit leicht gerunzelten oder gezackten Kernmembranen; ihr Chromatingerüst zeigt denselben Charakter der Degeneration wie der der runden. Die mittleren Stadien, die noch hellen Kerne mit größeren Buchten, welche beim Schrauben die verschiedensten Formen annehmen, sind nicht häufig; hingegen die letzten Stadien der gezackten, die verklumpten, sind ziemlich häufig, in ihnen läßt sich noch an helleren und dunkleren Stellen eine Andeutung des Chromatingerüstes erkennen. Diese verklumpten zeigen keine bedeutenden Dimensionen, sie sind meist klein. Sprengen der Kernmembran mit Herausfließen des Inhaltes findet sich nur selten. Was die Zahl und Verteilung der Kerne anbetrifft, so zeigt sich auch darin der degenerative Charakter, indem die Zahl, wie in den vorigen Fällen, vermindert und die Verteilung keine gleichmäßige ist. Man findet nicht selten in einem Bläschen von 40 μ Durchmesser einen einzigen Kern mit ein paar Protoplasmaklumpen, in anderen viel häufigeren von dem gleichen Durchmesser 2—4 Kerne.

Was nunmehr das gesamte Epithel betrifft, so ist die Zahl derjenigen Bläschen, welche den normalen näher stehen, sehr gering. Nur eine Minderzahl hat einen kontinuierlichen Epithelbelag, der jedoch von dem normalen Verhalten sich wesentlich unterscheidet, schon auf den ersten Blick durch die schon erwähnte geringere Zahl und ungleichmäßige Verteilung der Kerne. Das Protoplasma derselben ist körnig, bildet einen erheblich breiteren (20 μ) Saum als normal, hat aber meist keine Zellgrenzen. Das Protoplasma kann bei Ölimmersion vielfach feinere Vacuolen zeigen.

Nur selten lassen sich, wie bei Meyer, körnige Streifen in den übrigen ganz hellen Zwischenräumen zwischen den Kernen erkennen, welche Zellgrenzen vorzustellen scheinen, und nur ganz ausnahmsweise sind 1—2 Zellen durch helle Spalten oder eine eosinrote Linie abgegrenzt, welche letztere auch die manchmal wasserhelle Zelle gegen das Lumen begrenzt. Hier und da fehlt auch der Kern, so daß man nur ein helles polyedrisches Feld sieht. Diese Bläschen, teilweise oder auch ganz von einem Protoplasmastreifen ausgekleidet, sind, wie gesagt, sehr spärlich und besonders diejenigen, wo noch einzelne Zellgrenzen zu sehen sind, sind in verschwindend kleiner Zahl vorhanden im Vergleich zu denjenigen bei Dietrich genauer beschriebenen Bläschen, wo das zerklüftete Proto-

plasma Fortsätze nach dem Lumen zu ausstreckt, die sich zu einem Netz vereinigen und von Vacuolen verschiedener Größe durchsetzt ist. Oder das Protoplasma ist in Form kleiner Klumpen mit, meist ohne Kerne von der Wand abgestoßen, die frei im Lumen liegen. Oder im Lumen befinden sich nackte Kerne. Also wir haben auch hier die Lockerung des Verbandes zwischen Protoplasma und Kernen. Man findet häufig auch schöne Übergangsstufen mit beginnender Zerklüftung des zentralen Randes des Protoplasmastreifens.

Wenn ich jetzt zu den colloidhaltigen Bläschen übergehe, so muß ich als kleine Korrektur einschieben, daß auch in den Bläschen, die ich als leere bezeichnet habe, hier und da eine aber nur kleine Colloidkugel sich findet, die aber bei Lupenvergrößerung noch nicht sichtbar ist. Die Bläschen aber, die ich jetzt schildere, sind durchschnittlich zu Dreiviertel von Colloid angefüllt. Ihr Epithel zeigt dasselbe Verhalten wie das der leeren Bläschen, hat keine Zellgrenzen, ist zerklüftet, vom Stroma gelockert; oder wir haben ein plattgedrücktes Epithel mit dunklen, verklumpten, abgeplatteten Kernen. Das Epithel zeigt den gleichen degenerativen Charakter wie in den vorigen Fällen, keine Retraktionserscheinungen, keine Vacuolen. Es färbt sich nach van Gieson gelb, bräunlich, häufig ist es im Zentrum hellgelb, während ein bald dickerer, bald dünnerer Ring am Rande braun aussieht. Oder es färbt sich sehr blaß rosa und am Rande klingt es blau-violett ab. Mit Hämalaun-Eosin färbt sich das Zentrum grau-bläulich, peripherisch mehr blau. In den colloidhaltigen Bläschen haben wir hier schöne Bilder vom Zusammenfließen zweier benachbarter Bläschen, wir haben z. B. nicht selten sehr große längliche Bläschen (200 : 100 μ) mit bisquitartiger Form des Colloids, zu der verdünnten Stelle ragt noch vom Epithel ein Epithelsaum vor, als Rest der verschwundenen Grenze. Und nicht selten besteht das Colloid aus einigen Kugeln.

Die vorliegende Thyreoidea zeigt also geringere Grade der Atrophie, es handelt sich um ein früheres Stadium des Colloidschwundes, da ihr Epithel auch in sämtlichen Colloidbläschen einen verkümmerten Zustand zeigt. Normale Partien, normale Bläschen fehlen vollständig.

Zaugg, Gottfried, 18 Jahre, Idiot, ohne kretinistischen Habitus, gestorben am 4. Dezember 1899 morgens um 2 Uhr, Sektion am 4. Dezember um 2 Uhr nachmittags. Typhus. Lobuläre Pneumonie. Leiche ziemlich groß. Die Thyreoidea wiegt 30 g. Auf der frischen Schnittfläche finden sich einige Colloidknoten. Frei präpariert besteht sie aus 2 deutlich vergrößerten Lappen, namentlich der rechte ist vergrößert. Seine Länge beträgt 5 cm, Breite 3,2 cm, größte Dicke 2,7 cm. Der linke Lappen ist 4,7 cm lang, 2,4 cm breit und seine größte Dicke beträgt 1,6 cm. Von den 4 Blöcken des rechten Lappens läßt makroskopisch der obere nur gewöhnliches kleinlappiges Thyreoidealgewebe erkennen, im zweiten sind Strumaknoten von ½—1 cm im Durchmesser, im dritten und vierten sind neben kleinen Strumaknoten noch ein größerer von 1½ und 2 cm. Von den

3 Blöcken des linken Lappens enthält der obere und der mittlere nur kleine Knoten von 3—5 mm, der unterste daneben einen Knoten von 1—1½ cm mit einer kleinen Cyste. Das nicht strumöse Gewebe zeigt hier nach einer Richtung hin eine Abweichung von den oben beschriebenen Fällen, namentlich eine Wucherung des epithelialen Drüsengewebes, welches schließlich auch einer Degeneration unterworfen ist. Da dieser Fall in seiner Hypertrophie einzig in dem von mir untersuchten Material steht, will ich dessen nähere Schilderung auf die Zusammenfassung verschieben, um Wiederholungen zu vermeiden.

Atrophische Drüsen

| | Dietrich, Kretin | Bracher, Kretin | Meyer, Idiot | Reusser, Idiot | Witschi, Kretin |
|---|---|---|---|---|---|
| Todesursache | Pericarditis fibrinosa, Atherom der Aorta. | Peritonitis | Herniotomie mit Incarceration, Peritonitis fibrinosa, Darmparese | Hernia cruralis incarcerata, Atherom der Aorta, Haematoma durae matris. Hydrops ventriculi. | Eitrige Bronchitis |
| Gewicht der Thyreoidea | frisch 9,7<br>Nach Erhärtung in Spiritus 7,6 | frisch 16,3<br>erhärtet 10,6 | Nicht gewogen, klein<br>— | frisch 10,45<br>— | —<br>erhärtet 12,13 |
| Zusammensetzung derselben | Atrophisches Drüsengewebe + Struma nodosa (zahlreiche sehr kleine Knötchen) | Atrophisches Drüsengewebe + Struma nodosa (größere Knoten und zahlreiche kleine) | Atrophisches Drüsengewebe + Struma nodosa | Atrophisches Drüsengewebe + Struma nodosa | Ein kleiner Streifen von atrophisch. Drüsengewebe + Struma nodosa |

## Zusammenfassung.

Ich will die Resultate meiner Untersuchung kurz zusammenfassen. Die atrophischen Thyreoiden der 4 Kretinen und der 2 Idioten ohne kretinistischen Habitus unterscheiden sich nicht merklich voneinander und auch die hypertrophische Drüse des einen Idioten hat mit jenen vieles Gemeinsame. Ich will zu-

nächst die allgemeinen Merkmale der 6 atrophischen Drüsen hervorheben und diesen dann diejenigen der hypertrophischen anreihen. Wie die Tabelle zeigt, sind dem atrophischen Gewebe immer Knoten von Struma nodosa beigemengt, Knoten von makroskopisch bedeutender Größe bis zu solchen, welche erst die Lupe erkennen läßt. Wenn man dies in Betracht zieht, so ist das Gewicht des nicht strumösen Gewebes äußerst vermindert. Die Schilddrüse von Gran enthält neben einigen

| | Hypertrophische Drüse | Nachtrag (atrophische Drüsen) | | |
|---|---|---|---|---|
| Gran, Kretin | Zaugg, Idiot | Müller, Idiot | Burger, Idiot | Bucher, Kretin |
| Sklerose der Coronararterien, der Aorta, Gehirnerweichung | Typhus. Lobuläre Pneumonie | Pnemonie mit Gangrän, Empyem | Sklerose der Hirnarterien, Lobuläre Pneumonie, Hämorrhag. Herd in den basalen Ganglien | Peritonitis, Cystitis, Urethritis |
| frisch 32,75 | — | — | — | frisch 6,0 |
| — | erhärtet 30,0 | erhärtet 25,0 | — | — |
| Kein Drüsengewebe, nur Struma nodosa | Hypertrophisches Drüsengewebe + Struma nodosa | Atrophisches Drüsengewebe + Struma nodosa | Atrophisches Drüsengewebe — Struma nodosa | Atrophisches Drüsengewebe + Struma nodosa (sehr kleine Knoten) |

Strumaknoten gar kein Drüsengewebe, weder normales noch atrophisches, die von Witschi enthält bloß einen schmalen Streifen desselben. Auf den näheren Charakter der Strumaknoten werde ich in einer zweiten Arbeit eingehen. Die ersten vier Drüsen der Tabelle befinden sich in einem jüngeren Stadium der Atrophie im Vergleiche mit der fünften und sechsten. Die lobuläre Anordnung des Gewebes ist hier bei der Lupen-

vergrößerung wenig deutlich, weil die intralobulären Septa vielfach verdickt sind, bei Vergrößerung I, 3 sind die Läppchen manchmal besser abgrenzbar, in einer Drüse mehr, in der anderen weniger, am besten bei dem Idioten Reusser, ferner bei dem Idioten Meyer.

Es lassen sich unterscheiden: I. Läppchen mit noch erhaltenen, aber atrophischen Bläschen; II. Läppchen mit zusammengeflossenen Bläschen; III. Felder mit zusammengeflossenen Läppchen, aus Bindegewebe und degenerierten Epithelkernen bestehend.

I. Die Läppchen mit noch erhaltenen Bläschen (Fig. 1, Taf. II) finden sich bloß in den vier ersten Drüsen. Ihre Abweichung von der Norm besteht in folgendem:

1. Das Colloid fehlt in den meisten Bläschen. Die Zahl der colloidhaltigen Bläschen schwankt bei verschiedenen Drüsen und in einer und derselben. Bei der Drüse von dem Idioten Reusser ist ihre Zahl am größten, beträgt etwa den dritten Teil der Gesamtzahl der Bläschen, bei dem Idioten Meyer etwa $\frac{1}{4}$—$\frac{1}{5}$ Teil. In den anderen Drüsen — der Kretinen — kann man als Durchschnitt 1 bis 6 Colloidbläschen für ein Gesichtsfeld bei I, 3 angeben. In der Drüse von Bracher sind Gesichtsfelder ohne solche häufiger. Die zwei Drüsen der Idioten scheinen mehr Colloid zu enthalten als die der Kretinen. Die Dimensionen dieser Bläschen sind meist gering: 70 bis 100 μ im Durchmesser, wenige messen bis 200 μ.

2. Die Läppchen und Bläschen sind klein. Die meisten Läppchen messen 300—400 μ, die kleineren 80—100 μ in einer Dimension, sind bald rund, bald länglich, bald mehr eckig. Die leeren Bläschen schwanken sehr in ihrer Größe. Die Mehrzahl mißt 60 μ in einem Durchmesser, bei Bracher überwiegt der Durchmesser von 30 μ.

3. Das Stroma ist sehr verbreitert und zeigt eine deutliche Membrana propria. Nach van Gieson hebt sich das Stroma schön rot ab und in manchen Drüsen (Bracher) hat dasselbe im Vergleich mit dem spezifischen Thyreoidealgewebe das Übergewicht. Daß es sich dabei nicht um eine Neubildung von Bindegewebe handelt, zeigt dessen Struktur: die Septa sind aufgelockert, die interlobulären messen meist

70 μ und an kurzen Strecken sind sie auch 2—3 mm breit. Die intralobulären Septa sind verhältnismäßig mehr aufgelockert, so daß bei Bracher z. B. die Bläschen deswegen häufig weit voneinander entfernt sind. Vom Stroma läßt sich schön eine Membrana propria unterscheiden (Fig. 1, Taf. II). Bei Dietrich, wo dieselbe auch genauer beschrieben ist, und bei Reusser ist die Membrana propria an sämtlichen Bläschen erkennbar; bei Dietrich als eine kreisrunde, feine, homogene, rote (van Gieson) Linie, welche das blasse Epithel umgibt, noch schöner tritt sie auf, wenn ein Teil des letzteren nach dem Lumen hin abgestoßen ist. Bei Reusser ist die Membran manchmal auch verdickt und besteht aus konzentrisch verlaufenden Fibrillen. Bei Meyer und Bracher ist dieselbe nicht immer erkennbar.

4. Die Läppchen zeigen manchmal eine lipomatöse Umwandlung. Genauer ist dieselbe bei Bracher beschrieben, wo vielleicht der vierte Teil der Drüse auf diese Weise verändert ist. Häufig finden sich hier einige Läppchen nebeneinander, welche nur ein paar Bläschen enthalten, in Fettgewebe umgewandelt, oder es finden sich in einem Läppchen eine größere Gruppe von Fettzellen, bald sind die Fettzellen mit den Bläschen mehr gleichmäßig untermischt. Ein Block besteht nur aus solchen Läppchen. Bei Meyer findet man manchmal in den oben erwähnten sehr verbreiterten intralobulären Septen einige Fettzellen mit ein paar atrophischen Drüsenbläschen. Man kann daraus wohl schließen, daß die lipomatös umgewandelten Drüsenläppchen schließlich auch schwinden. Die bedeutende Breite der Septa (2—3 mm) ist daher wohl nur darauf zurückzuführen, daß mehrere Septa infolge des Schwundes der Drüsenläppchen zusammenfließen. Bei Reusser findet sich die lipomatöse Umwandlung nur in der Gegend des Isthmus, sie fehlt auch nicht bei Dietrich, wo die Fettzellen im Stroma in zerstreuten kleinen Gruppen zusammen mit eigentümlichen großen vacuolisierten Zellen verteilt sind (Fig. 3, Taf. II), welche möglicherweise ein Vorstadium der Fettzellen darstellen. Ich verweise auf die Beschreibung und Abbildung derselben bei dem betreffenden Fall.

5. Das Epithel ist im höchsten Grade degeneriert — zunächst an den leeren Bläschen — und bietet sehr ver-

schiedene Bilder dar. Dem normalen Verhalten stehen am nächsten diejenigen Bläschen, in welchen das Epithel nur einen breiten hellen, wie aufgequollenen Protoplasmastreifen ohne Zellgrenzen — eine Art Syncytium — darstellt, mit sehr spärlichen, unregelmäßig verteilten Kernen. Manchmal findet sich in einem Schnitt kein einziger Kern, im Durchschnitt aber findet man 1—3 Kerne in einem Bläschen von 60 μ im Durchmesser bei einer Schnittdicke von 15 μ. Dieser Protoplasmastreifen ist in der Regel nicht gleichmäßig dick, er verjüngt sich häufig an einer Stelle. Nur gelegentlich lassen sich in den Drüsen von Reusser und Meyer in solch einem Streifen an einer Stelle mehr oder weniger deutlich Zellgrenzen in Form von eosinroten Linien oder hellen Streifen erkennen. In der Regel schneidet die protoplasmatische Wand nicht mit gerader Linie gegen das Lumen ab, sondern sein Innenrand, meist aufgefasert, sendet Fortsätze aus oder er erscheint zerklüftet oder von Vacuolen verschiedener Größe durchsetzt, besonders reichlich bei Dietrich, wo eine solche Vacuole gelegentlich den größten Teil des Lumens einnehmen kann. In anderen Fällen sind die Vacuolen kleiner, manchmal erst bei Ölimmersion erkennbar. Durch die Zerklüftung und gröbere Vacuolisierung ist das Protoplasma häufig auf ein Netz reduziert, in dessen Septen auch manchmal die verkümmerten Kerne sich finden. Oder es lösen sich Partien des Wandbelags mit und ohne Kerne ab, diese Epitheltrümmer liegen frei im Lumen oder lassen sich gar nicht im gegebenen Schnitte auffinden. Im höchsten Grade des Zerfalls des Protoplasmas, und dieses ist weitaus das häufigste Bild, findet man bloß eine Membrana propria mit Protoplasmabröckeln mit und ohne Kerne, auch nackte Kerne für sich im Lumen. Die für das Leben der Zelle so notwendige engere Beziehung zwischen Protoplasma und Kern ist hier verloren gegangen. Und bei Bracher findet sich im allergrößten Teile der Bläschen kein protoplasmatischer Wandbelag, sondern nur im Lumen ein zackiger Protoplasmaklumpen, dem ein paar Kerne, manchmal auch eine oder einige kleine Colloidkugeln beigemengt sind, oder es finden sich Kerne ganz nackt oder mit etwas anhaftenden Protoplasmafetzen. In der Drüse von Dietrich findet sich, wie auch von de Coulon

beschrieben, an Stelle eines Bläschens eine einzige große Zelle von etwa 30 μ in einem Durchmesser, rund oder oval. mit hellem, mehr gleichmäßig gekörntem oder feinvacuolärem Protoplasma; der Kern, meist nur einer, selten mehrere, leicht aufgebläht, 10 μ in einer Dimension, mit dunkler, oft gefalteter Membran. Die mannigfachen Übergangsbilder sprechen dafür, daß es sich um Reste eines Drüsenbläschens, nicht um eine besondere Zellart handelt.

6. Die Kerne sind besonders mannigfach in ihrer Degeneration. Es scheint, daß diese Mannigfaltigkeit hauptsächlich infolge zweier entgegengesetzter Prozesse zustande kommt, nämlich einer Aufquellung, d. h. Aufnahme von Flüssigkeit und einer Schrumpfung d. h. Verlust von Flüssigkeit. Demzufolge sind die Kerne sehr verschieden in ihrer Größe und Form, schwanken zwischen 4 und 20 μ, am häufigsten messen sie 15 μ, nicht selten auch 20 μ in einer Dimension, in der anderen etwas weniger. Die aufgequollenen Kerne sind rund oder oval, die geschrumpften gerunzelt oder gezackt. Ausnahmsweise findet man äußerst große Kerne, z. B. 70:50 μ, die vielleicht durch Zusammenfließen aus mehreren kleinen Kernen entstanden sind: ihr außerordentlicher Reichtum an Chromatin läßt darauf schließen; sie sind fast ganz schwarz und nur teilweise durch hellere Stellen unterbrochen. Dem großen Kerne liegen meist noch kleine total dunkle Kerne an, welche auch oft über dem großen Kern liegen.

Infolge der Aufquellung werden die Chromatinkörner mannigfach umgelagert. Wir unterscheiden: eine peripherische Lagerung des Chromatins oder Wandhyperchromatose, auch schon von de Coulon beschrieben, und eine Zusammenballung des Chromatingerüstes. Die Wandhyperchromatose habe ich genauer bei Dietrich beschrieben. Ich rekapituliere kurz: die Chromatinkörner nähern sich der Wand, dies bemerkt man schon an kleineren Kernen (8 bis 12 μ), in den größeren bilden sie manchmal einen Saum in der Nähe der Wand, haften schließlich derselben an, und die Kernmembran sieht teilweise wie ein Zahnrad aus mit den Zähnen nach innen. Später sieht sie gleichmäßig verdickt aus, das Innere der Zelle hell. manchmal ganz klar, oder noch spärliche Chromatinkörner

enthaltend. Das eosinrote Kernkörperchen rückt auch an die Wand, manchmal ist es scheinbar vom Chromatin überlagert. weil verdunkelt oder gar nicht sichtbar.

Im Anfangsstadium der Zusammenballung des Chromatins sieht dessen Gerüst plump und verdickt aus. In höheren Stadien haben wir große Kerne (15 bis 20 μ), in welchen das Chromatin im Zentrum zu einem dicken unregelmäßig zackigen Klumpen sich zusammengeballt hat. Diese Kerne sind bei schwacher Vergrößerung (I, 3) sehr auffällig, weil der Klumpen auf aufgehelltem Grunde sich schön abhebt. Manchmal ist die Kernmembran auch etwas verdickt. In anderen Kernen von 10 bis 20 μ im Durchmesser ist das gesamte Chromatin in zahlreiche grobe, fast schwarze, runde oder seltener eckige, namentlich viereckige Körner von der Größe etwa des Kernkörperchens zusammengeballt. Die viereckigen und die größeren runden haben manchmal einen hellen Fleck in der Mitte. Alle Körner treten auf wasserhellem Grund auf (Meyer, Dietrich). Bei Reusser sind diese Körner nur etwas diffus begrenzt, sie scheinen sich im Kernsafte aufzulösen und in den anderen Kernen ist das ganze Innere bläulich verfärbt, und auf diesem hellblauen Grunde finden sich noch ein Paar plumpe diffus begrenzte Chromatinfädchen.

Das Sprengen der Kernmembran mit Herausfließen des Inhaltes ist bei Dietrich genauer geschildert.

Zackige und gerunzelte Kerne entstehen von den sämtlichen oben beschriebenen durch Verlust von Flüssigkeit und Collabieren der Kernmembran. Dadurch entsteht äußerste Mannigfaltigkeit in der Form. Das letzte Stadium stellen die von de Coulon als „verklumpte“ beschriebenen dar — kleine dunkle Kerne ohne erkennbares Chromatingerüst, von sehr wechselnder Form, eckig, zackig etc. Den Beginn des Prozesses kann man oft an den aufgeblähten Kernen in Form einer seichten Einbuchtung ihrer Wand sehen. Interessant sind große Kerne mit noch erkennbarem Chromatingerüst, welche infolge zahlreicher größerer Buchten an ihrer Oberfläche in jeder Fokalebene eine andere Form annehmen (Fig. 5, Taf. II). Auf die einzelnen Bilder will ich genauer nicht nochmals eingehen, bei Dietrich sind sie ausführlich geschildert. Die

Fig. 6 (auch 7 und 4), Taf. II gibt einen eigentümlichen Zerfall des Chromatingerüstes wieder, welcher auch bei dem betreffenden Fall beschrieben ist.

II. Die Läppchen mit zusammengeflossenen Bläschen stellen lange Streifen von Protoplasma dar von verschiedener Größe, in welchen die meist verklumpten Kerne unregelmäßig zerstreut sind (Fig. 2, Taf. II) und das intralobuläre Bindegewebe vollkommen fehlt. Die größeren messen 200 bis 300:60 μ, die kleineren 100:50 μ und manchmal entdeckt die stärkere Vergrößerung (I, 3) noch kleinere ganz schmale (35 μ) Streifen in einem breiten interlobulären Septum (bei Meyer). Solche Läppchen und zwar von den geringsten Dimensionen nehmen bei Witschi den ganzen äußerst kleinen Thyreoidealrest ein, bei Meyer in einer größeren Gruppe oder auch mehr vereinzelt zwischen den anderen Läppchen. Sie fehlen nur bei Reusser. Ich habe noch eine weitere Stufe der Atrophie gesehen, nämlich:

III. Stellen mit zusammengeflossenen Läppchen. Sie stellen rundliche Felder mitten in dem Drüsengewebe dar (2,5 mm bei Meyer, 0,5 mm bei Bracher) mit äußerst aufgelockertem Bindegewebe; zwischen den Fibrillen finden sich zahlreiche unregelmäßig zerstreute dunkle geschrumpfte Kerne, ohne erkennbares Protoplasma, die das gleiche Aussehen haben wie die degenerierten Kerne der Drüsenepithelien (Dietrich); oder eine graue leicht schattierte Masse ohne Kerne und ohne erkennbare Struktur (Bracher). Mitten in diesem Felde finden sich hie und da ein paar stark degenerierte Drüsenbläschen.

Der Beschreibung der colloidhaltigen Bläschen schicke ich die Schilderung der hypertrophischen Drüse von Zaugg voran, um nachdem die colloidhaltigen Bläschen aller Thyreoideen gemeinsam besprechen zu können.

Die hypertrophische Thyreoidea von Zaugg besteht aus Strumaknoten und die gesamte Menge des nicht strumösen Gewebes ist viel reichlicher, wie in den vorher beschriebenen Fällen, und dessen Schnittflächen erscheinen auch größer, als die der normalen Thyreoidea. Wir haben also in diesem Falle sowohl diffuse gleichmäßige Vergrößerung, wie auch Struma nodosa. In der Schilderung beschränke ich mich

zunächst auf das erstere. Es liegt hier keine gewöhnliche Colloidstruma vor, sondern die Abweichungen von der Norm deuten alle auf Degeneration des Epithels und auf Einstellung seiner Funktion hin. Das Colloid fehlt, wie man schon bei Lupenvergrößerung sieht, fast ganz, und auch bei I, 3 trifft man meist nur 1 Colloidbläschen in einem Gesichtsfelde, selten mehr, häufig gar keins. Der normalen Thyreoidea steht diese insofern näher, als die früher beschriebenen atrophischen, weil die Einteilung in Läppchen eine sehr deutliche ist: die interlobulären Septa heben sich deutlich scharf von den intralobulären durch größere Breite ab, die letzteren sind allerdings etwas verbreitert gegenüber der Norm, aber in sehr geringem Maße. Sie scheinen lockerer gebaut zu sein als normal und zeigen keine lipomatöse Umwandlung. Sie sind auffallend kernreich gegenüber den beschriebenen atrophischen Fällen, reicher auch als in der Norm. Eine Membrana propria läßt sich hier schön erkennen, sie ist vom Stroma abgehoben, häufig nach dem Lumen hin collabiert. Die Form der Läppchen ist rund und oval, die Größe sehr wechselnd; doch ist kein so bedeutender Gegensatz zu den atrophischen Drüsen, wie man etwa erwarten könnte. Die Mehrzahl der Läppchen hat ungefähr die gleichen Dimensionen (0,5 bis 1,0), wie die Mehrzahl an den atrophischen Drüsen; die kleinsten messen 0,1 in jeder Dimension. Allein neben diesen kommt eine noch erhebliche Zahl größerer Läppchen vor, von denen der eine Durchmesser selbst 2 mm erreichen kann. Die Läppchen enthalten nur wenige Bläschen: wie oben angegeben findet sich in einem Gesichtsfelde bei I, 3 durchschnittlich nur ein colloidhaltiges Bläschen, etwas häufiger sind die leeren Bläschen — ca. 2 bis 3 in einem größeren Läppchen — mit noch erhaltenem epithelialen Wandbelag: sie sind rundlich, klein, messen von 30 bis 60 μ in einem Durchmesser. Zellgrenzen nur selten vorhanden. Kerne reichlicher, wie in den atrophischen Drüsen; eine große Zahl deren ist normal, doch findet man immerhin in jedem Bläschen eine beträchtliche Zahl manchmal die Hälfte und darüber, wo das Chromatin in plumpe Körner zusammengeballt ist: Wandhyperchromatose kommt auch nicht selten vor. Gezackte Formen sind nicht sehr häufig

und meistens in den vorgerückten Stadien der Verklumpung. Große Kerne von 15 bis 20 μ im Durchmesser sind nicht häufig, mit plumpen Chromatinkörnern. Das Protoplasma ist nach innen hin meist aufgefasert, wie im Zerfall begriffen und von sehr kleinen Vacuolen durchsetzt. Oder das Epithel ist teilweise oder ganz vom Stroma abgehoben und die collabierte Membrana propria faltet sich nach dem Lumen hin. Weitaus die große Masse des epithelialen Gewebes zeigt keine Lumina. Man kann hier 2 Bilder unterscheiden. Entweder finden sich kompakte Stränge von Zellen oder von einem kernreichen Protoplasma vor, denn Zellgrenzen sind nur in einer Minderzahl vorhanden. Die Kerne liegen dicht, durchschnittlich um den eigenen Durchmesser voneinander entfernt, sie sind meist klein, haben normales Aussehen, oder mit etwas gröberen Körnern, auch mit Wandhyperchromatose. Neben den kleinen Kernen findet man meist ein paar ziemlich große, mit Wandhyperchromatose in starkem Grade, oder mit plumpen Formen des Chromatingerüstes.

Oder diese Zellstränge scheinen in einzelne Zellen und Zellengruppen zerfallen zu sein, welche locker den von der Membrana propria umgebenen Raum einnehmen. Die Kerne werden hier schon spärlicher, wie in den eben beschriebenen kompakten Strängen. Im allerletzten Stadium dieses Zerfalls sieht man im Lumen nur einige Zelltrümmer, nur einige stärker degenerierte Kerne (2 bis 4) und einzelne Protoplasmafetzen — dies ist das häufigste Bild.

Die colloidhaltigen Bläschen sind in sämtlichen Fällen durchaus nicht weniger degeneriert, wie die leeren. In manchen Bläschen füllt das Colloid nur einen Bruchteil des Lumens aus; in anderen das ganze Lumen und ist nur durch einen schmalen Spalt vom Epithel getrennt. Das Epithel stellt meist einen schmalen Saum von Protoplasma dar, in welchem abgeplattete verklumpte Kerne in sehr geringer Zahl liegen. Oder man sieht bloß die in das Lumen vorspringenden abgeplatteten Kerne, während das Protoplasma zwischen ihnen sich nicht erkennen läßt und in seltenen Fällen sind auch die Kerne nicht mehr zu erkennen. Nur bei Reusser überwiegt ein anderes Bild, das sich auch bei Zaugg relativ nicht selten

findet, nämlich es stellt das Epithel einen aufgefaserten oder zerfallenenen Epithelring mit wenigen stark degenerierten Kernen dar, wie dies von leeren Bläschen beschrieben ist. Bei Bracher überwiegt das Bild, wo das vom Stroma abgehobene häufig ziemlich breite Epithel dem Colloid anhaftet als noch kontinuierlicher oder unterbrochener Ring, oder in Form von einigen Schollen. Die Kerne sind hier im mittleren Grade degeneriert. In denjenigen Bläschen, wo das Epithel nur wenig aufgefasert war und die Kerne reichlicher waren, wie dies sich hie und da bei den Idioten Meyer und Reusser auffinden läßt, deutet namentlich der Zustand der Kerne auf starke Degeneration hin. Normales Epithel mit dichtstehenden normalen Kernen und Zellgrenzen habe ich nirgends gesehen. Noch interessanter zeigt sich der Zustand des Colloids. Es besitzt unverkennbare Zeichen der Degeneration. Es zeigt nie Retraktionserscheinungen, nie Vacuolen, wie dies auch de Coulon angibt; es ist am Rande häufig heller (auch hie und da etwas zerfetzt), die hellgelbe Farbe (van Gieson) wird allmählich blasser und klingt rosa-violett oder hell-rosa ab, wie an Konzentration einbüßend. In anderen Bläschen ist die ganze Kugel blaß, rein rosa oder rosa-violett. Mit Hämalaun-Eosin färbt sich das Colloid violett, bald mehr rosa, bald mehr blau, häufig findet man eine rosa Kugel mit großem blauen zentralen Fleck. Die blaue Farbe des Colloids schreibt de Coulon einer mucinösen Umwandlung zu. Und so komme ich auch auf das allerwichtigste Merkmal der beschriebenen atrophischen Drüsen und der einen hypertrophischen, daß das noch vorhandene Colloid für die Funktion der Drüsen nicht in Betracht kommen kann, da das Epithel und das Colloid an und für sich unverkennbare Zeichen höherer Degeneration besitzen und das Colloid bloß als Überrest einer verschwundenen Sekretionsperiode betrachtet werden darf.

## Die Blutgefäße.

In den hier beschriebenen Fällen verhält sich die Injektion der Gefäße sehr verschieden. Am besten ist sie bei Dietrich und Reusser, weniger bei Meyer und bei Bracher und Zaugg

sind die Gefäße nicht injiziert. Deshalb ist es schwierig, hier die Kapillaren im Stroma zu erkennen. Doch fällt es mir auf, daß man bei Bracher niemals Andeutung von Kapillaren sieht, welche in das Epithel vorspringen. Gerade in den Bläschen von Bracher mit zerfallenen Epithelbröckeln im Zentrum, die von der Wandung durch einen Spalt getrennt sind, sollte man hie und da Andeutung der vorspringenden Kapillaren sehen, indessen habe ich nirgends derartiges beobachten können. Bei Dietrich finden sich sehr häufig (bei I, 7 in jedem Gesichtsfelde) Quer- und Längsschnitte von Kapillaren, welche in das Lumen des Bläschens vorspringen, wie es in der Fig. 1, Taf. II wiedergegeben ist, bei Reusser weniger häufig. Bei Meyer sind bloß manche größere Gefäße injiziert, jedoch kann man die leeren Kapillaren hie und da noch unterscheiden. Hingegen fehlt hier jede Andeutung von Kapillaren in den Läppchen mit zusammengeflossenen Bläschen (Fig. 2, Taf. II) und in den Stellen mit zusammengeflossenen Läppchen. In dem Thyreoidealrest von Witschi, welcher bloß aus zusammengeflossenen Läppchen besteht, sieht man ebenfalls keine Kapillaren und die größeren Gefäße besitzen die eigentümlichen Knospen, welche bis zum Verschluß der Gefäße führen — Näheres darüber in dem Kapitel über Artorienknospen. Auch bei Zaugg lassen sich die Kapillaren gar nicht erkennen. In den Venen findet man auch manchmal reichliche Leukocyten, die das Lumen fast ausfüllen, oft mit Fibrin vermengt. Wie auch Schmidt unter normalen Verhältnissen beschreibt, finden sich im Lumen manchmal Zellen, die sich von den Leukocyten durch die bedeutendere Größe des Protoplasmaleibs, sowie auch der bläschenförmigen runden oder ovalen Kerne unterscheiden. Schmidt vermutet, daß es sich um Epithelzellen handle, und er kann nicht entscheiden, ob ihr Übertritt in die Gefäße intra vitam geschah oder post mortem durch Druck auf die Drüse. Indessen zeigen diese Kerne niemals Degenerationserscheinungen, welche an den Epithelkernen dieser atrophischen Thyreoideen so mannigfaltig vorhanden waren. Könnten es nicht etwa aufgequollene Gefäßendothelien sein?

In einer großen Vene bei Bracher enthielten die hier sehr reichlichen Leukocyten eisenhaltiges Pigment, manche nur

wenige Körner, die meisten sind ganz damit beladen. In der gleichen Drüse enthielt eine kleine Cyste ebenfalls eisenhaltiges Pigment, und das Protoplasma der Drüsenbläschen war an manchen Stellen an einer Gruppe stellenweise bräunlich und gelblich glänzend verfärbt, jedoch fiel hier die Eisenreaktion negativ aus. Ferner findet sich manchmal in größeren Arterien neben den roten Blutkörperchen eine homogene blaß (schwach blau oder blaß rosa) gefärbte Masse, welche nach der Gefäßwand hin Vacuolen hat, sie sieht einem blassen Colloid ähnlich aus. In den Lymphgefäßen habe ich nie colloidähnliche Massen gesehen, und ich stimme darin mit de Coulon vollkommen überein: „das Fehlen von colloidhaltigen Lymphgefäßen zeichnet diese Thyreoideen aus". Er habe nur 2 Lymphgefäße mit colloidähnlichen Massen ohne Vacuolen und Retraktionserscheinungen gesehen.

Bei Zaugg dicht an einem größeren Strumaknoten anliegend an einer ca. 2 qmm großen Fläche fanden sich zahlreiche hyalin degenerierte Gefäße, zwischen welche einzelne komprimierte Drüsenbläschen oder kompakte Stränge sich fanden. Man sieht verschiedene Stufen der Degeneration: meist ist nur das Endothel erhalten, während Media und Adventitia hyalin entartet sind, häufig fehlt auch das Endothel und man sieht bloß hyaline runde Massen mit einem kleinen Lumen im Zentrum.

### Arterienknospen.

Horne hat zuerst in strumöser Schilddrüse und Schmidt in der normalen auf besondere Knospen in den Arterien aufmerksam gemacht, welche dann von de Coulon auch in der atrophischen Thyreoidea der Kretinen beobachtet wurden. Das mir vorliegende Material war in dieser Beziehung sehr günstig, indem in 3 Fällen — Dietrich, Meyer, Reusser — die Knospen so außerordentlich häufig waren, daß sie bei I, 3 kaum in irgend einem Gesichtsfelde fehlten, hingegen waren sie in vielen in multipler Zahl vorhanden, bei Bracher, bei welchem ein großer Teil der Thyreoidea in Fett umgewandelt war, weniger häufig. Entschieden spärlicher sind die Knospen in der hypertrophischen Thyreoidea von Zaugg. Über die Häufigkeit der Knospen gibt Schmidt an, daß „in jedem

Rasiermesserschnitte von etwa 1 qcm Fläche an einer ganzen Anzahl von Arterien Knospen zu treffen waren". Am reichlichsten waren die Knospen in einer etwas vergrößerten Drüse eines 7jährigen taubstummen Knaben mit Hypertrophie des Gehirns, und in einer Thyreoidea einer 86jährigen Frau, ferner in einer etwas kleinen Thyreoidea eines 19jährigen Mannes mit Porencephalie. Ich glaube die mir zur Untersuchung dargebotenen Thyreoideen an diejenigen von Schmidt anreihen zu dürfen. in denen die Knospen am reichlichsten waren. De Coulon scheint nach seinen Schilderungen dieselben Verhältnisse gefunden zu haben. Da Schmidt in 5 Fällen von Neugeborenen keine Knospen fand, in den 3 dagegen nur in sehr geringer Zahl, zieht er den Schluß, daß „die Arterienknospen bisweilen schon vor, regelmäßig aber kurze Zeit nach der Geburt auftreten, ohne im weiteren Verlauf proportional dem Alter sich zu vermehren oder zu vermindern". Was den Sitz der Knospen betrifft, stimme ich mit dem von Schmidt Gesagten überein: die Knospen lokalisieren sich vorzugsweise an der Teilungsstelle der Arterie, oder noch besser nach ihrem Eintritt in die Läppchen der abgehenden Äste. Doch finde ich auch, wenn auch seltener, in den atrophischen Drüsen Knospen an ziemlich weiten Arterien, die in breiten Bindegewebssepten liegen. Was die Zusammensetzung der Knospen betrifft, so stimme ich mit Schmidt vollkommen überein. An einer Minderzahl sind die Zellkörper durch helle Linien voneinander getrennt, meist aber fehlen solche Grenzlinien, und zwischen den dichter gelegenen Kernen findet sich eine fast homogene Masse, welche nur selten Eosin stark annimmt, meist auch etwas mit Hämalaun sich färbt. Auch finde ich, wie Schmidt, daß ein Teil der Knospen von platten, wie Endothel aussehenden Zellen bekleidet ist. Hinsichtlich der Entstehung der Knospen unterscheidet Schmidt Knospen, an welchen nur das Endothel teilnimmt, und solche, an welchen auch die Media sich beteiligt, wo die Knospe in der Media wurzelt und manchmal bis zur Adventitia reicht. Diejenigen Knospen, welche von platten Zellen bekleidet sind, bezeichnet er als subendotheliale, und für ihre Entstehung führt er 2 Möglichkeiten an: daß die Knospe vom Endothel herrührt und die

oberflächlichen Zellen durch die Wirkung des Blutdruckes das Aussehen von Endothelien angenommen haben, oder, und diese Meinung hält er für richtiger, daß das normale Endothel hier nur emporgehoben ist durch eine subendotheliale Wucherung: letztere leitet er vermutungsweise von den innersten Muskelfasern ab, da eine subendotheliale Gewebsschicht nicht existiert. Demgegenüber findet Horne nur die Intima an den Knospen beteiligt. Zur Entscheidung dieser Frage habe ich großen Wert gelegt auf die Resultate der Färbung der elastischen Fasern (Weigert + Boraxkarmin). Diese ergab mir nur in bezug auf einen Punkt eine bestimmte Antwort, nämlich über die Abstammung der subendothelialen Form von Schmidt. Wäre die Schmidtsche Vermutung richtig, es sei hier das Endothel nur durch eine von den innersten Muskelfasern ausgegangene Zellwucherung emporgehoben, so müßten die wuchernden Mediafasern nicht bloß das Endothel, sondern auch die Elastica vorstülpen. Trotz eifrigen Suchens habe ich kein einziges solches Bild finden können, auch sind keine zerrissene elastischen Fasern gegen das Lumen hin vorhanden. Im Gegenteil, es finden sich Bilder, wo Knospen. von platten Zellen bekleidet, an der Basis eine intakte Elastica tragen. Beginnt der Prozeß in der Media, so müssen wir nach Bildern verlangen, welche eine Vermehrung der Mediazellen, ein Dichterwerden derselben unter der Elastica bei Weigertscher Färbung aufweist. Dies habe ich nie gesehen. Ferner sind die kleineren Knospen nie von den platten Zellen bedeckt: im Gegenteil, nur die größeren, weit ins Lumen vorragenden, manche kaum noch mit dem Mutterboden zusammenhängenden, sind mit Vorliebe von solchen Zellen bekleidet. Daraus glaube ich den Schluß ziehen zu dürfen, daß diese Knospen auch vom Endothel stammen, und die platte Form der oberflächlichen Zellen der Wirkung des Blutdruckes zugeschrieben werden darf, wie dies auch Schmidt als möglich hinstellt. Alles dies scheint mir zum Schlusse zu berechtigen, daß der Prozeß der Knospung immer nur im Endothel beginnt. Als Beginn dieser Wucherung imponieren mir, wie auch Schmidt, Bilder, wo das Endothel dichtgestellte, stark gefärbte, weit ins Lumen prominierende Kerne besitzt. Dem möchte ich noch beifügen,

daß sich zuweilen zwischen dieser und der Media eine homogene, ziemlich breite Schicht ohne Kerne befindet. Was die Schmidtsche Ansicht über die Mitbeteiligung der Media betrifft, so haben wir kein Bild gesehen, welches sich für diese Ansicht anführen läßt. Schmidt führt für die Beteiligung der Media Bilder von Querschnitten der Arterien ins Feld, in welchen die Knospen in die Media bald mehr, bald weniger weit hineinragen, manchmal bis zum adventitiellen Bindegewebe. Ich habe die gleichen Bilder gesehen, aber ich halte dieselben nicht für beweisend, da, wie auch Schmidt angibt, die Media sich außerordentlich verschieden verhält, sie ist an normalen Arterien oft unregelmäßig und von verschiedener Dicke, und zwar auf einem und demselben Querschnitte, häufig fehlt sie im ganzen Umfang des Lumens vollständig, so daß Intima und Adventitia aneinander grenzen. Auf Längsschnitten habe ich keine solche Unregelmäßigkeiten in der Decke der Media gesehen, es scheint also, daß dieselben sich immer in größerer Längenausdehnung auf der gleichen Seite des Gefäßes ausdehnen. Dagegen finde ich der Media entbehrende Arterien auf Längsschnitten häufig. Sie sind leicht daran als Arterien zu erkennen, daß die von ihnen abgehenden Äste sofort von der Abgangsstelle mit Media versehen sind. Hingegen scheint mir ein von ihm angeführtes Bild für seine Ansicht zu sprechen; er fand auch auf Längsschnitten einige Knospen, welche verschieden tief wurzelten, auch bis zur Adventitia reichten. Solche Bilder habe ich nicht gesehen, trotz zahlreicher Präparate mit vielen längsgetroffenen Arterien, an welchen Knospen in multipler Zahl vorhanden waren, abgesehen von nur ganz seichten Vorragungen der Knospen in die Media hinein.

Zu dem, was ich oben über die Präparate mit Färbung der elastischen Fasern gesagt habe, muß ich folgendes hinzufügen. Auch an den Knospen, welche nicht mit platten Zellen bedeckt sind, läuft die Elastica intakt und ohne Abbiegung vorbei (Fig. 8, Taf. II), so daß ich auch diese auf Wucherung des Endothels zurückführen möchte. Auch hier ist also die Media jedenfalls nicht beteiligt. Oder die Elastica, die dicht nebenan noch gut sichtbar ist, fehlt manchmal gerade unter der

Knospe, ohne das letztere in die Media hineinragt. Übrigens ist überhaupt auch zwischen den Knospen die Elastica mannigfach unterbrochen und sehr oft fehlt sie ganz, besonders häufig bei Dietrich, während sie z. B. bei Reusser meist ziemlich gut erhalten ist. Ziemlich häufig scheint unter der Knospe die Elastica in einzelne Fasern sich aufzulösen, welche in die Knospe eindringen und in ihr endigen, ohne mit denen, die von der anderen Seite kommen, zusammenzuhängen, oder es finden sich auch in der Knospe unregelmäßig verlaufende elastische Fasern, während neben der Knospe die Elastica fehlt. Hier könnte man im Anschluß an die Schmidtsche Ansicht annehmen, daß die wuchernden Mediazellen die Elastica von innen vorwölben und zerreißen. Doch habe ich auch hier die Elemente der Media unter den Knospen intakt vorüberziehen sehen. Vielleicht, daß diese elastischen Fasern neugebildet sind, da ja bei Arteriosklerose eine solche Neubildung vorkommt.

Ich kann das Resultat meiner Untersuchung so zusammenfassen, daß die Knospen immer nur vom Endothel ausgehen, und nie in der Media beginnen; daß etwa im weiteren Verlauf des Prozesses sich die Elemente der Media auch aktiv beteiligen, davon habe ich mich nicht überzeugen können. Die seichten Vorragungen der Knospen in die Media hinein kann ich in dieser Richtung nicht als beweisend ansehen; sie können einfach mechanisch durch den Blutdruck bedingt sein.

Im Anschluß an die Arterienknospen will ich eine Art von Gefäßobliteration anführen, welche ich in einem Falle (Witschi) gesehen habe, und welche auch de Coulon unter den von ihm beschriebenen Thyreoideen in einem Falle beobachtet hat. Schmidt hat in den normalen Thyreoideen und in den leicht atrophischen nichts derartiges gesehen. De Coulon schildert dies in folgender Weise: „Es handelt sich weniger um eine Veränderung der Intima im ganzen Umfang des Gefäßquerschnittes, sondern die Verdickungen sind mehr einseitig, wachsen gleichsam polypös in das Lumen hinein, und bilden so in einem gewissen Stadium eine Knospe, welche durch eine schmale, halbmondförmige Spalte von der gegen-

überliegenden, fast normalen Intima getrennt ist, oder auf der Höhe ihrer Konvexität kann diese Knospe mit der gegenüberliegenden Wand verwachsen, so daß die halbmondförmige Spalte in zwei getrennt wird. In anderen Arterien finden sich auch mehrere derartige Spalten, aber meist exzentrisch, und hie und da ragen noch in diese Spalten kleinere Bildungen hinein, welche den Knospen der kleineren Arterien sehr gleichen. Es ist daher nicht unmöglich, daß diese Obliterationen der größeren Arterien auf einer weiteren Entwickelung der von Horne und Schmidt beschriebenen Knospung der kleineren Arterien beruhen. In dem zellreichen intravasculären Bindegewebe finden sich hie und da mehr homogene Massen, nach van Gieson rot oder orange, bei Orange-G-Säurefuchsin braunrötlich, vielleicht Folgen einer sekundären Degeneration. Ferner kommen dann auch Bilder vor, ähnlich denjenigen der in Obliteration begriffenen Arterien, jedoch sind diese kernreichen Felder mit den spaltformigen, von Endothel ausgekleideten Lumina nicht von der charakteristischen Media umgeben; möglich, daß es sich hier um Obliteration von Venen handelt, doch habe ich Schnittreihen, welche Aufschluß geben würden, nicht angefertigt."

Ich habe nun solche Schnittreihen anfertigen können, und an einer derselben habe ich an zahlreichen derartigen Gefäßen an der Peripherie der Thyreoidea im Bindegewebe zwischen ihm und Epithelkörperchen die Vermutung von de Coulon, es handle sich um eine weitere Entwickelung der Arterienknospen durchaus bestätigen können. Ich konnte den Prozeß von dem allerersten Beginn der Knospung in Form einer gewöhnlichen Intimaknospe bis zu vollständigem Verschluß des Lumens durch zahlreiche Verwachsungen und auch bis zu völliger hyalinen Degeneration verfolgen. Der Prozeß erfolgt in etwas verschiedener Weise. Man findet zuerst eine Knospe, welche von einer sehr beschränkten Stelle der Wand mit schmalem Stil ausgeht, dann anschwillt, und, ohne das Lumen vollständig auszufüllen, die gegenüberliegende Wand erreicht (Fig. 10a, Taf. II). Hier an ihrer Spitze verwächst sie mit der Wand (Fig. 10b, Taf. II), und es treten an der Knospe selbst neue Anschwellungen auf, welche zuerst an

ihren Spitzen und ihrem freien Pol miteinander verwachsen, und später auch mit der gegenüberliegenden Gefäßwand. Oder in anderen Fällen erheben sich neben der polypösen Knospe, welche nur etwa ein Drittel des Lumens ausfüllt, breit aufsitzende polsterartige Verdickungen der Intima, welche mit der Knospe später teilweise oder schließlich vollständig verwachsen. So sieht man vor der völligen Obliteration in dem von Bindegewebe ausgefülltem Lumen eine wechselnde Zahl von kleinen Spalten, die mit Endothel ausgekleidet sind. Diese Obliterationen kommen, wie gesagt, nur in größeren Arterien vor, und zwar an verschiedenen Stellen; es sind nicht die Teilungsstellen bevorzugt, wie bei den kleineren Arterien, welche weder nach den Beobachtungen von Schmidt, noch von de Coulon und mir zur Obliteration führen. Ferner unterscheiden sich die Knospen der großen Arterien von denen der kleineren auch dadurch, daß das Verhalten der Media klar zutage lag: die hier immer gleichmäßig dicke Media lief stets intakt unter den freien und verwachsenen Knospen vorbei, und auch keine Spur von den seichten Vorragungen der Knospe in dieselbe konnte man beobachten. Dieser letzte Umstand, sowie das freiere Wachsen nach der entgegengesetzten Seite hin, zwingt den Gedanken auf, daß hier die Blutdruckverhältnisse verantwortlich zu machen sind, welche den Unterschied zwischen den Knospen der kleineren Arterien und denen der größeren bewirkten. Während, wie dies auch Schmidt angibt, in der allergrößten Verengerung des Lumens bis auf einen schmalen Spalt die Zirkulation in den kleinen Arterien persistierte und man häufig rote Blutkörperchen darin erkannte, erlischt dieselbe an diesen großen Arterien vollständig; diesem vorausgehender verminderter Blutdruck sollte vermutungsweise dem Wachsen der Knospe weniger Widerstand leisten, als die Media an und für sich.

Wie ich schon bei der Beschreibung der Knospen der kleineren Arterien hervorgehoben habe, finden sie sich in den atrophischen Drüsen, gegenüber den normalen, auch weiter stromaufwärts und in der Thyreoidea von Witschi, in welcher das Thyreoidealgewebe kaum aufzufinden ist, finden sie sich an den großen peripherisch gelegenen Arterien, welche durch ihre

Verzweigungen die Drüse nähren sollten. Auf Grund der Wölflerschen Untersuchungen über die Zirkulation der Thyreoidea in verschiedenen Altersstufen sieht Schmidt in der Entwickelung der Knospen einen Anpassungsvorgang an die Verengerung des kapillaren Stromgebietes beim Übergange aus der fötalen Zirkulation zur bleibenden. Und ich möchte das Auftreten der Knospen höher stromaufwärts in den atrophischen Thyreoideen, sowie ihr Auftreten hier auch in den größeren Arterien als einen Anpassungsvorgang ansehen beim Übergange von der normalen Zirkulation zu der einer atrophischen. Die Schmidtsche Vermutung, daß die Knospung mit der spezifischen Thyreoidealfunktion — mit der Produktion von Colloid — nichts zu tun hat, bekommt hier durch die Steigerung des Prozesses in einer mangelhaft oder gar nicht funktionierenden Drüse eine Bestätigung.

Ferner zeichnet diese Knospen der größeren Arterien eine außerordentlich häufig auftretende hyaline Degeneration aus. In den kleineren Arterien ist diese Degeneration nur ausnahmsweise zu sehen, und stets in leichtem Grade, wie auch Schmidt angibt. Die Degeneration beginnt immer an dem mehr basalen und zentralen Teil der Knospe, die Kerne werden seltener und schließlich schwinden sie ganz und man sieht nur eine homogene, rotgelbliche Masse, die einen Teil der Knospe bildet. Der das Lumen begrenzende Teil der Knospe sieht nie hyalin aus, man erkennt immer deutlich das Endothel, und nur die verwachsenen Knospen erleiden eine totale hyaline Metamorphose. In den Arterien mit vollständig obliterierten, oder mit einigen noch bestehenden spaltförmigen Lumina findet man sehr oft, ja in der Regel, einige hyaline Klumpen. Oder es finden sich ziemlich große, runde, hyaline Massen mit sehr spärlichen Kernen, meist von der Media noch umgeben, oder ein Teil derselben ist auch in die hyaline Umwandlung aufgenommen. Oder die Kerne fehlen vollständig in diesen runden, hyalinen Massen, auch sieht man nichts von der Media, und nur an der Hand der Übergangsbilder und auch der tieferen Schnitte, welche zeigen, daß diese Massen zylindrisch sind, kann man schließen, daß es sich um obliterierte Gefäße

handelt. Da in der Mehrzahl der Knospen sich hyaline Klumpen finden, scheint mir der Schluß berechtigt, daß diese Gefäße schließlich alle einer hyalinen Degeneration unterliegen.

Was die Venen anbetrifft, so habe ich nie in sicheren Venen Knospen gefunden, hingegen waren mir nicht selten größere Falten in den Venen der gleichen Schnittreihe nach dem Lumen zu auffällig (Fig. 11, Taf. II). Die Venen ließen sich nicht so präzise wie die Arterien verfolgen, und es ist mir nicht vorgekommen, solch eine Vene bis zur Verwachsung der Falten mit der gegenüberliegenden Wand zu beobachten. Jedoch habe ich in der gleichen Schnittreihe an der Peripherie der Thyreoidea mehr längliche als runde, sehr kernreiche Felder ohne die Media gefunden, von einigen von Endothel ausgkleideten spaltförmigen Lumina durchlöchert, in die Lumina ragten keine Knospen ein, in den weiteren Schnitten fand sich an dieser Stelle eine vielgefaltete Vene. Solche Bilder sind hier sehr häufig. In einem zweiten Schnitte (15 μ dick) ändert sich das ganze Bild auf diese Weise, und um so mehr scheint mir der Schluß berechtigt zu sein, daß die Venen durch Faltungen und Verwachsungen eine Obliteration erleiden und schließlich eine hyaline Degeneration, da auch in diesen Feldern die oben in den Arterien beschriebenen hyalinen Klumpen sich finden.

## IV. Mikrocephalus.

Thalmann, 3 Jahre, gestorben am 14. August 1900, 10½ Uhr abends, Sektion am 15. August, 10 Uhr morgens. Lobuläre Pneumonie. Pleuritis. Die Thyreoidea wiegt nach Erhärtung in Spiritus 2,73 g, Thymus wiegt 0,72 g.

Die Schnitte lassen kleinlappiges Gewebe erkennen. Die meisten Läppchen sind etwas länglich und messen 0,5 : 0,3 mm. Die Bläschen tragen ein einschichtiges Epithel, sind ziemlich groß, ihr Durchmesser beträgt 80 bis 160 μ. Die Kerne stehen dicht nebeneinander, sind rund, klein, mäßig dunkel. Zellgrenzen lassen sich besonders schön an Tangentialschnitten erkennen. Die Bläschen enthalten regelmäßig Colloid, welches den größten Teil derselben ausfüllt. Es färbt sich nach van Gieson gelb-braun, manchmal am Rande violett, welche Farbe zahlreiche Vacuolen erkennen läßt. Am schwach gelben Colloid lassen sich die Vacuolen auch schön erkennen, während man sie am mehr braun-gelben nicht immer gut unterscheiden kann, vielleicht wegen seiner stärkeren Dichtigkeit. Das Stroma ist sehr kernreich. Das interlobuläre Binde-

gewebe ziemlich locker, die einzelnen Fibrillen leicht erkennbar, breit, sehr kernreich. Die Bindegewebskerne sind länglich und dunkler als die Epithelkerne. In den Gefäßen habe ich Arterienknospen nicht gefunden, vielleicht wegen des jugendlichen Alters des betreffenden Individuums, oder weil ich nicht zahlreiche Präparate angefertigt habe, da diese Drüse keine Abweichungen von der Norm zeigte.

## Nachtrag.

Nach dem Abschluß der vorliegenden Arbeit sind noch 3 Fälle zur Sektion gekommen: 2 Idioten und 1 Kretin. Da sie den gleichen Befund wie die anderen darbieten, schließe ich sie als Nachtrag an.

### Idioten.

Müller, Christian, 69 Jahre, gestorben am 27. April 1903, 10¾ Uhr morgens, Sektion am 29. April, 10 Uhr morgens. Pneumonie mit Gangrän, Empyem.

Atrophie der Gyri frontales. Thyreoidea atrophisch, viele kleine und größere Colloidknoten. Die größeren von etwa 2 bis 3 cm Durchmesser. Ein Knoten verkalkt. Nach Erhärtung in Spiritus wiegt die Drüse 25 g.

Die schlanke, ziemlich große Leiche wurde genau auf Kretinismus untersucht, und es ließen sich im Gesicht nicht die mindesten Anzeichen von kretinistischem Habitus nachweisen. In den Knochen wurde die Epiphysenlinie nicht nachgesehen, doch dürfte dies nicht ins Gewicht fallen, da der ganze Habitus des Körpers Kretinismus ausschloß. In der Anstalt Kühlewyl bei Bern, wo er verpflegt wurde, habe ich noch einige Auskunft über seinen geistigen Zustand bekommen. Über die Familienanamnese konnte ich dabei leider nichts erfahren, da der Betreffende unehelich geboren war. Er war seit Kindheit idiotisch und hatte nie eine Schule besuchen können. Er mußte vom Wartepersonal überwacht und überallhin begleitet werden und verstand beim Vorzeigen nur den Gegenstand Tabakpfeife. Er war taubstumm. Beim Spazieren stieß er gegen einen Baum, worauf der Anstaltsdirekteur seine letzte letale Krankheit (Pneumonie) zurückführt.

Mikroskopische Untersuchung. Das noch vorhandene, einem Knoten aufliegende Thyreoidealgewebe ist äußerst spärlich und besteht in einem kleineren Teil aus einigen kleinen (0,3 : 0,1) sog. zusammengeflossenen, oben genau beschriebenen (Fig. 2, Taf. II), durch breite, lockere Bindegewebssepta getrennte Läppchen mit dunklen, geschrumpften Kernen. Oder im lockeren, sehr kernreichen Bindegewebe mit strotzend von Blut gefüllten Gefäßen findet sich inselartig nur hie und da ein Protoplasmaklumpen mit dunklen, geschrumpften Kernen; hier ist das Gewebe als

Schilddrüsengewebe absolut nicht erkennbar und nur an den Kernen läßt es sich vermuten, daß es sich um den Rest eines ganzen Läppchens handelt. Ganz selten findet sich im aufgelockerten Bindegewebe ein atrophisches Bläschen: im Lumen einer kreisrunden oder an einer Seite leicht gefalteten Membrana propria sieht man 1 oder 2 runde Kerne mit wandständigem Chromatin, denen grob granuliertes Protoplasma anhaftet. Nicht einmal Colloidbröckel habe ich finden können. Zwischen den Bindegewebsfibrillen befindet sich eine rötliche (Hämalaun-Eosin), körnige Masse — wahrscheinlich Rest des geschwundenen Parenchyms.

Burger, Adwed, Idiot ohne cretinistischen Habitus, gestorben am 7. Dezember 1902, 6 Uhr 40 Min. morgens, Sektion am 8. Dezember, $10\frac{3}{4}$ Uhr morgens; etwa 70 Jahre alt (getauft am 1. Juni 1834). Arteriosklerose der Hirnarterien, der Carotis. Lobuläre Pneumonie beiderseits. Hämorrhagischer Herd rechts in den basalen Ganglien und in der inneren Kapsel. Atrophie des Herzens.

Thyreoidea links vergrößert, aus 2 großen Colloidknoten bestehend von etwa 3 cm Durchmesser; rechts klein, im Unterlappen ein kugeliger Knoten von $2\frac{1}{2}$ cm Durchmesser. Die Schnittfläche zeigt abwechselnd graue, transparente und gelbe, trübe Flecken. Oberlappen mit einem Colloidknoten und atrophischer Drüsensubstanz. Der betreffende Idiot verweilte in Bern in der psychiatrischen Klinik (Waldau) 28 Jahre lang, bis zu seinem Tode. Wenn es auch für den Zweck meiner Untersuchung keine Notwendigkeit ist, will ich doch noch aus dem Sektionsprotokoll die genaueren Angaben über sein Gehirn und den Schädel, sowie aus der Krankengeschichte die Familienanamnese entnehmen. Für die gütige Überlassung derselben spreche ich Herrn Prof. Dr. von Speyer hier meinen verbindlichsten Dank aus.

Aus dem Sektionsprotokoll: Schädel ziemlich groß, rechte Hälfte etwas zurückstehend. Dura mit dem Schädeldach verwachsen, Dach mitteldick, wenig Diploe. Innenfläche ohne Veränderung. Dura normal gespannt, verdickt, mäßig bluthaltig. Arachnoidea verdickt, getrübt, viele große Pacchionische Granulationen, viel subarachnoideale Flüssigkeit. Stirnwindungen stark verschmälert, vordere Hälfte des linken Gyrus hippocampi, auffallend blaß, leicht körnig, wie von kleinen Cystchen durchsetzt. Ventrikel von normaler Breite: beiderseits 2 cm. Ependym glatt. Hirnrinde an den Stirnlappen verschmälert, Konsistenz nicht vermehrt, Durchfeuchtung gut, Blutgehalt normal, ebenso Kleinhirn. Gewicht des Gehirns: Kleinhirn 134 g, Stamm 130, Vorderhirn rechts 194, links 195, Hinterhirn rechts 270, links 290 g. Kleiner Körper, hochgradig abgemagert, Zunge groß.

Aus der Anamnese folgt, daß Burger der älteste Sohn einer ordentlichen Kaufmannsfamilie war, die übrigen Geschwister starben jung, außer einem Bruder, welcher ebenfalls blödsinnig war und an Epilepsie litt; er begleitete seinen Bruder in alle Anstalten und starb auch in der Waldau an Phthisis. Der Vater, der an einer Infektionskrankheit starb, war mit

der Mutter im 4. Grade verwandt. Die Mutter war seit dem Tode ihres Mannes geistig angegriffen, melancholisch und starb in der Waldau an akuter gelber Leberatrophie. Ein Bruder derselben war ebenfalls geistig blöde und gestört. Der Vater der Mutter war amtlicher Arzt, aber schwerfällig.

Mikroskopische Untersuchung. Die Thyreoidea besteht aus einigen großen Strumaknoten und atrophischem Drüsengewebe, in welchem nach Erhärtung in Spiritus auf den Schnittflächen noch zahlreiche kleine Strumaknötchen gefunden wurden, viele erst am gefärbten Schnitt durch die tief blaue Färbung erkennbar, so daß das atrophische Gewebe auf ein Minimum reduziert ist. Man sieht einige sehr kleine (0,2) Läppchen zwischen den breiten Bindegewebssepten, welche aus einigen noch erkennbaren leeren Bläschen bestehen, oder die Bläschen sind manchmal zusammengeflossen (sog. zusammengeflossene Läppchen). Die Bläschen sind sehr klein, besitzen eine äußerst feine, sich schwach färbende Membrana propria, und sind von einigen blassen Protoplasmabröckeln ausgefüllt, mit einigen degenerierten Kernen, denen manchmal blasse, scharf konturierte Colloidkugeln beigemengt sind. Diese Bilder nehmen nur einen unbedeutenden Bruchteil der Schnitte ein, den Rest füllt außer den Strumaknötchen eine zwischen dem lockeren, äußerst kernarmen Bindegewebe sich befindende, nach van Gieson gelbe (Hämalaun-Eosin rötliche) Masse aus. In derselben erkennt man an der äußeren Form, nämlich an dem welligen und bandartigen Verlauf mancher gelben Streifen, daß es sich um Bindegewebsbündel handelt, und zwar um atrophische, welche die Fähigkeit, sich mit Fuchsin zu färben, verloren haben. Häufig läßt sich auch keine deutliche Struktur erkennen, und erst die Ölimmersion zeigt, daß in diesen Massen äußerst feine, rosa gefärbte Bindegewebsfibrillen, nach verschiedener Richtung sich durchflechtend, laufen. In diesen Feldern sind keine Blutgefäße mehr aufzufinden; einmal konnte ich in einem gelben, gebogenen Streifen an der noch erhaltenen Elastica eine verödete Arterie erkennen. Auffallend ist es, daß in den noch erhaltenen Läppchen zahlreiche Blutgefäße strotzend gefüllt sind.

## Kretin.

Bucher, Samuel, 47 Jahre, gestorben am 15. September 1903, 5¾ Uhr vormittags, Sektion am 15. September 1903, 10 Uhr vormittags. Peritonitis, Cystitis, Urethritis.

Die Thyreoidea wiegt frisch 6 g, an dem frischen Gewebe lassen sich keine Strumaknoten erkennen. Da dieser Fall bei meiner Anwesenheit zur Sektion kam, wollte ich die Gelegenheit ausnutzen, frisch auf dem Gefriermikrotom das Colloid einer Kretinendrüse zu untersuchen nach dem Muster wie Lübcke die normalen Schilddrüsen behandelt hat. Leider konnte ich in den gewonnenen Schnitten kein Colloid auffinden, da die betreffende Drüse äußerst wenig colloidhaltige Bläschen besitzt. Ebenso konnte ich nicht in den abgestrichenen Gewebsmassen Colloid finden; dabei

ließ sich der außerordentliche Fettreichtum des Organes konstatieren, was später durch die Osmiumhärtung bestätigt werden konnte. Nach Erhärtung (Spiritus, Sublimat, Osmiumsäure) zeigte sich, daß trotz des kleinen Gewichtes das Drüsengewebe noch relativ wenig geschwunden ist, da es nur ganz kleine, erst nach Erhärtung und meist auch nach Färbung erkennbare Strumaknötchen besitzt. Das mikroskopische Bild ähnelt sehr der Drüse von Dietrich, nur gehört hier ein Colloidbläschen eher zu einer Ausnahme, ich schildere das Bild kurz: die interlobulären Septa sind verbreitert, manchmal auch die intralobulären, die Läppchen sind klein (die größten messen 0,7 : 0,5), in denselben lassen sich die Bläschen recht gut erkennen, es fehlen die zusammengeflossenen, wie komprimierten Läppchen. Es findet sich reichlich lipomatöse Umwandlung, den Gruppen von Fettzellen sind oft noch ein paar atrophischer Bläschen beigemengt, als Rest eines ganzen Läppchens. Das Epithel ist ziemlich oft noch als ein breiter Protoplasmaring mit spärlichen Kernen ohne Zellgrenzen erhalten, das Lumen leer, der zentrale Rand des Epithels häufig durch eine rote Linie scharf begrenzt oder aufgefasert, von zahlreichen Vacuolen durchsetzt und im höheren Grade des Protoplasmazerfalls umschließt die Membrana propria nur einige Bröckel von Protoplasma mit spärlichen Kernen. Oder die Membrana propria ist auch häufig mehr oder weniger solid von dunkel granuliertem Protoplasma mit 1 bis 2 aufgequollenen runden Kernen oder seltener mit dunklen, verklumpten ausgefüllt, so daß das Bild einer Zelle vorgetäuscht wird, insbesondere, weil solche Bläschen äußerst klein sind; sie finden sich häufig isoliert oder in kleinen Gruppen im Bindegewebe zerstreut, als Reste von ganzen Läppchen. Weitaus der größte Teil der Kerne ist rund und groß, daß heißt aufgequollen, manche zu ganz auffallender Größe, sie sind blaß mit zusammengeballtem Chromatingerüst. Der kleinere Teil der Kerne ist dunkel, eckig, geschrumpft. Das Protoplasma ist grobgekörnt, ferner fein und grob vacuolär. An Osmiumschnitten sieht man, daß Verfettung des Protoplasma im höchsten Grade vorliegt, die Fettkörner sind selten klein, meist von Kerngröße und darüber, dicht gelagert, so daß meist das Bläschen wie eine Maulbeere aussieht; in den Bläschen mit erhaltenem Protoplasmaring ist derselbe ebenfallls von schwarzen Höckern dicht durchsetzt. Diesem Falle eigen sind mit Körnchen beladene Lymphocyten, welche im Stroma und auch in den Gefäßen sich finden. Ihr Kern ist dunkel, häufig leicht gezackt, manchmal gebogen. Daß es sich um Lymphocyten handelt, läßt sich, abgesehen von den oft sehr charakteristischen Kernformen, aus den Übergangsbildern erkennen: in manchen tangiert sich ihr Protoplasma gar nicht, in anderen nur als schmaler rosa (Hämalaun-Eosin) oder gelb (van Gieson) gefärbter Hof, in vielen übertrifft der Zellleib den Kern um das Zweifache in jeder Dimension, ist rund, häufig konisch, mit Lagerung des Kerns an der Basis. Diese Lymphocyten sind im Bindegewebe zerstreut, manchmal ziemlich viel an einer Stelle, wo auch die Übergangsbilder zu sehen sind.

Manchmal findet sich solch eine Zelle in einem atrophischen Bläschen; ob es sich hier um eine mobile Zelle oder um eine degenerierte Epithelzelle mit geschrumpften Kern und grob granuliertem Protoplasma handelt, ist schwer zu sagen, jedoch macht der Zellleib, der vom übrigen Protoplasma durch seine dunklere Tinktion sowie mehr regelmäßige Form absticht, den Eindruck, daß diese Zellen mit denen im Stroma sich findenden identisch sind. Ferner bleibt mir nur noch übrig, die großen granulierten und vacuolierten Zellen, welche ich bei Dietrich gefunden habe (Fig. 3, Taf. II), hier in Erinnerung zu bringen. Wir haben dort keine Übergänge nach den Lymphocyten finden können, ich kann auch die eben beschriebenen Zellen nicht als solche betrachten: aus ihrer topographischen Verteilung folgt, daß ihr Schicksal ein ganz verschiedenes sei: bei Dietrich habe ich sie nicht in den Gefäßen finden können, die vacuolären finden sich mit Vorliebe an der Peripherie im Fettgewebe mit Fettzellen untermischt, ferner auch mitten in den Läppchen. Die deutlichen Übergangsbilder sowie die Identität der Kerne berechtigen mich zu der Annahme, daß die granulierten und vacuolären Zellen verschiedene Stufen der gleichen Zellenart sind, und das Vorkommen der vacuolären im Fettgewebe ließ die Vermutung zu, daß es sich um Vorstadien der Fettbildung handle. Die eben beschriebenen Zellen haben mit dem Fettgewebe nichts zu tun.

## Literatur.


1. De Coulon, Über Thyreoidea und Hypophysis der Kretinen, sowie über Thyreoidealreste bei Struma nodosa. Dieses Archiv 1897, Bd. 147.
2. Langhans, ebenda S. 78.
3. Hanau, Sonderabdruck aus den Abhandlungen des V. internationalen med. Kongresses.
4. M. Schmidt, Über Zellknospen in den Arterien der Schilddrüse. Dieses Archiv Bd. 137.
5. Lübcke, Beiträge zur Kenntnis der Schilddrüse. Dieses Archiv 1902, Bd. 167.


## Erklärung der Abbildungen auf Taf. II.

Fig. 1. Dietrich, Kretin. Zeiß Ölimmersion $\frac{1}{12}$. Atrophische Bläschen. Von der Membrana propria umschlossen einige von Vacuolen durchsetzte Protoplasmabröckel mit sparsamen Kernen, von denen man im mittleren Bläschen oben einen runden aufgequollenen mit Wandhyperchromatose und im Bläschen links davon einen Kern mit zentraler Zusammenballung des Chromatins sieht, in den übrigen Bläschen meist geschrumpfte Kerne im Beginne ihrer

Verklumpung. Rechts unten ein großer Kern mit Einbuchtungen versehen. Links zwei Bläschen mit Colloid: vom Epithel ist in dem oberen nur ein langer platter Kern, der nach dem Stroma hin vorragt, übrig geblieben. Im unteren Bläschen drei Kerne der gleichen Art; unten ist noch ein Rest des Protoplasmaringes erhalten.

Fig. 2. Meyer, Idiot. Zeiß. Zusammengeflossene Läppchen, welche aus Protoplasmastreifen mit verklumpten Kernen bestehen. Im oberen und unteren noch Reste von Colloid.

Fig. 3. Dietrich, Kretin. Zeiß Ölimmersion $\frac{1}{12}$. Große granulierte und vacuoläre Zellen mitten im Thyreoidealgewebe. Links ein kleines atrophisches, fast solides Bläschen.

Fig. 4. Bracher, Kretin. Zeiß Ölimmersion $\frac{1}{12}$. In einem atrophischen Bläschen neben Protoplasmabröckeln zwei Kerne: der obere durch eine Vacuole wie eine Kautschukblase eingestülpt, im unteren zeigen einige isolierte runde Körner an Stelle der Kernmembran den Rest eines Kerns an.

Fig. 5. Dietrich, Kretin. Ölimmersion $\frac{1}{12}$. Ein Kern in fünf Einstellungen, der dabei verschiedene Formen annimmt.

Fig. 6. Bracher, Kretin. Zeiß Ölimmersion $\frac{1}{12}$. Ein großer Kern in vier Einstellungen mit sonderbar zusammengeballtem Chromatingerüst.

Fig. 7. Bracher, Kretin. Ölimmersion $\frac{1}{12}$. In einem Bläschen ein Kern der gleichen Art wie Fig. 6.

Fig. 8 bis 9. Reusser, Idiot, Leitz I, 7. Färbung elastischer Fasern nach Weigert, Kernfärbung mit Boraxkarmin. Eine quer und längs getroffene Arterie, die Elastica läuft unter den Horne-Schmidtschen Knospen intakt vorbei.

Fig. 10. Witschi, Kretin. Leitz I, 7. Zwei Querschnitte einer und derselben großen knospentragenden Arterie aus einer Serie, bei b ist der Gipfel der Knospe mit der ihrer Basis gegenüberliegenden Wand verwachsen. Bei b trägt die Arterienwand neue Knospen. sowie die Knospe selber Tochterknospen.

Fig. 11. Der gleiche Fall. Obliteration des Lumens in einer größeren Vene durch Faltung der Venenwand und nachträglicher hyalinen Umwandlung.

# III.

# Über die Schleimzone des menschlichen Magen- und Darmepithels vor und nach der Geburt.

(Aus dem Pathologischen Institut zu Berlin.)

Von

Else von der Leyen.

---

Herr Geheimrat Orth beauftragte mich im Oktober 1903, im Anschluß an die Veröffentlichung von Disse vom Januar 1903 „Über die Durchgängigkeit der jugendlichen Magendarmwand für Tuberkelbazillen“[1] die Schleimdecke des Magen- und Darmepithels von Kindern in den ersten Lebenstagen zu untersuchen. Während ich damit beschäftigt war, veröffentlichte Geheimrat v. Behring im April 1904 eine Anzahl von Disse redigierter Sätze, in denen die früher erhobenen Befunde[2] erweitert werden. Ferner wies P. Reyher[3] in einer im Juli 1904 erschienenen Arbeit an der Hand von vorzüglichem Material die von Disse gemachten Schlußfolgerungen gänzlich zurück. Reyher hat auch die bisher erschienene Literatur zusammengestellt, was bis dahin nicht geschehen war. Da es sehr schwierig ist, menschliche Magenschleimhaut mit gut erhaltenem Epithel zu bekommen und daher nur eine verhältnismäßig kleine Anzahl von Untersuchungen an dem Magenepithel junger Kinder vorgenommen ist, halte ich es nicht für überflüssig, auch meine Fälle zu veröffentlichen. Dabei erwähne ich die bisher gemachten Untersuchungen nur, soweit es zur Einleitung notwendig ist, und verweise im übrigen auf die bei P. Reyher zusammengestellte ausführliche Literaturübersicht.

Im November 1902 hielt v. Behring[4] einen Vortrag „Über Zustandekommen und Bekämpfung der Rindertuberkulose“, in dem er angab, daß der Intestinaltraktus (worunter man gemeinhin Magen- und Darmkanal versteht) Neugeborener, weil eine kontinuierliche Schleimschicht fehle, für viele Substanzen durchgängig sei, die späterhin nur noch nach Verletzung der

Schleimhaut resorbiert wurden. Er berief sich auf die Untersuchungen Disses[1], die ausführlich im Januar 1903 veröffentlicht wurden.

Disse beschreibt bei dieser Gelegenheit:

1. die Magenschleimhaut eines menschlichen Embryo im letzten Monat,

2. die eines neugeborenen Meerschweinchens,

3. die eines 24 Std. post partum getöteten Hundes.

Die Gewebsteile müssen, nach den Abbildungen zu urteilen, sehr bald nach dem Tode in die Konservierungsflüssigkeit gekommen sein. Er härtete in Hermannscher Flüssigkeit, färbte nach eigens von ihm angegebener Methode auf Schleim. Er fand, „daß die Schleimdecke beim älteren Foetus wie beim Neugeborenen nicht nur viel dünner wie beim Erwachsenen ist, sie ist auch unterbrochen und besteht aus vielen Stückchen, die durch Zellprotoplasma voneinander getrennt werden."

„Eine Zerlegung der Zellen in zwei Zonen, wie beim Erwachsenen, ist nicht durchführbar; die Zelle erscheint einheitlich, aber jede Zelle enthält nahe der freien Fläche eine rundliche ... Einlagerung ... wir ... wollen sie als Schleimpfropf bezeichnen."

„Im Laufe des ersten Lebenstages verschwindet das protoplasmatische Netzwerk, das die einzelnen Schleimpfröpfe voneinander trennt. ... Dadurch wird eine zusammenhängende Schleimdecke gebildet, die zwar viel dünner ist als beim Erwachsenen, die aber das Zellprotoplasma durchweg vom Lumen des Magens trennt. ... Es ist auch wahrscheinlich, daß bei größeren Tieren die normale Dicke der Schleimdecke später erreicht wird als bei kleineren." Ferner: „Die Darmschleimhaut neugeborener Tiere dagegen gleicht schon der des Erwachsenen." Sonst ist vom Darm nicht die Rede. Dagegen findet sich später die Stelle: „Wir sehen in der raschen Ausbildung einer zusammenhängenden Schleimschicht eine gleichzeitig mit dem Beginn der Nahrungsaufnahme auftretende Schutzvorrichtung des Organismus, die zur Sicherung gegen das Eindringen schädigender Potenzen vom Darmkanal her dient."

In der v. Behringschen Veröffentlichung vom April[2] steht:

„2. Bei Säugetieren mit einfachem Magen ist zur Zeit der Geburt die Schleimlage unterbrochen durch Protoplasmagitter, und die einzelnen ... Partien der vorhandenen Schleimlage sind bei neugeborenen Individuen viel dünner als beim Erwachsenen."

3. „Die Zeit, die nach der Geburt bis zur vollständigen Ausbildung der Schleimlage verstreicht, ist nicht nur bei verschiedenen Tierarten, sondern auch bei einzelnen Individuen derselben Art verschieden, für den Menschen konnte sie bis jetzt aus Mangel an ausreichendem Material noch nicht genau bestimmt werden."

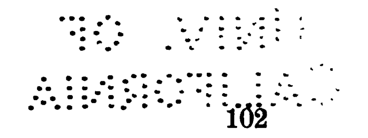
„4. Beim neugeborenen Menschen ... findet man schleimarme und schleimreichere Bezirke nebeneinander. Daher ist für eine genügende Orientierung über die Schleimdecke des Magens die Untersuchung vieler größerer Schleimhautstücke an Schnittreihen eine unabweisliche Forderung."

„8. In allen menschlichen Magen von Embryonen und Neugeborenen, die bisher von mir untersucht worden sind, war also die Schleimdecke des Epithels eine unterbrochene, trotz bedeutender Schleimproduktion einzelner Stellen."

„Ich konnte bisher nicht mit Sicherheit feststellen, ob der Darmtraktus zur Zeit der Geburt sich so verhält wie später, oder ob Unterschiede im anatomischen Verhalten bestehen. Insbesondere über den Blinddarm besitze ich keine eigenen Erfahrungen." Trotz dieser Worte und obgleich ausschließlich vereinzelte Magenuntersuchungen, absolut keine Darmbefunde beschrieben wurden, ist auch hier wieder von der „Schutzlosigkeit der intestinalen Schleimhäute gegen Tuberkelbazillen" bei Neugeborenen die Rede.

Soweit Disse und v. Behring.

Nach Kölliker[5] kann man an jeder Magenepithelzelle in frischem Zustande zwei Abteilungen unterscheiden: eine tiefe, der Schleimhaut aufsitzende, welche den länglichen Kern enthält, eine oberflächliche, welche etwas dunkler erscheint. Die beiden Abteilungen gehen am ganz frischen Objekt ohne scharfe Grenze ineinander über. Die Ausdehnung der dunkleren Abteilung kann bald größer, bald geringer sein. Die quellbare (obere) Substanz der Cylinderzellen des Magens enthält Schleim,





da sie mit den spezifischen Schleimfärbemitteln sich färben läßt, freilich nicht so intensiv, wie die Zellen der Schleimdrüsen und Becherzellen. ... Die verschiedenen, durch Reagenzien erzeugten Bilder, namentlich die größere oder geringere Ausdehnung des anscheinend entleerten, aber mit einer hyalinen, pfropfartigen Masse erfüllten Zellanteils hängt von der Menge und dem Maße der Reife der Sekretstoffe ab.“

Das bezieht sich auf den Magen von Erwachsenen. Kindermagen wurden von Werber[6], Toldt[7], Baginsky[8], Fischl[9], Schmidt[10], Coudereau[11], Kalopothakès[12], Bloch[13], de Lange[14], Disse[1], Benda[15], Reyher[3], Tierfoeten wurden von Sacerdotti[17] und Disse[1] untersucht.[1])

Coudereau[11] fand, daß beim menschlichen Foetus vom 5. Monat die Drüsen mit becherzellenartigem Epithel bedeckt sind, das Schleim sezerniert. Schmidt[10] fand beim 5½monatlichen menschlichen Embryo eine zusammenhängende Schleimschicht, Benda[15] beim 8monatlichen, Sacerdotti[16] ebenso beim 14 cm langen Rindsfoetus.

Auf die Arbeit von P. Reyher[8] möchte ich etwas ausführlicher eingehen. Er untersuchte die zum größten Teil lebenswarm eingelegte Magenschleimhaut von 9 menschlichen Individuen verschiedenen Lebensalters: 1 Foetus von 7 Monaten, 1 Embryo von 8 Monaten, 5 neugeborene Kinder, 1 14 Tage altes, 1 10 Tage altes Kind, 1 Erwachsenen. Er konservierte in Orthscher Lösung, härtete mit Alkohol und bettete in Paraffin ein. Er färbte teils mit den bekannten Schleimfärbemitteln, Mucikarmin, Muchämaein, Thionin, teils mit van Gieson oder mit dem Ehrlich-Biondi-Heidenhainschen Dreifarbengemisch. So erzielte er zwar keine distinkte und spezifische Schleimfärbung, aber die einzelnen Zellabschnitte waren durch Abstufung der Farbentöne deutlich von-

[1]) Am 19. Januar 1905 hat im ärztlichen Vereine zu Marburg Aschoff ein Referat gehalten: „Zur Histologie der Darmschleimhaut der Neugeborenen“. Er kommt zu dem gleichen Resultat wie wir, „daß in der mit den bisherigen Methoden nachweisbaren histologischen Zusammensetzung des Oberflächen- und Drüsenepithels des Magens und Darmes beim Neugeborenen eine Erklärung für die leichtere Durchlässigkeit gegen Bakterien nicht gegeben ist“.

einander zu unterscheiden. P. Reyher fand in sämtlichen Fällen einen ununterbrochenen Schleimbelag des in allen Fällen gut erhaltenen Magenepithels. Die Untersuchung einer verhältnismäßig so großen Reihe gut konservierter Präparate von Magenschleimhaut neugeborener Kinder und Embryonen ist vor Reyher überhaupt noch nicht veröffentlicht worden.

Ich habe im ganzen 13 Fälle untersucht. Brauchbar davon sind nur 6 Fälle, bei denen das Epithel kontinuierlich erhalten war; die anderen 7 Fälle zeigten, obgleich alle 13 in gleicher Weise vorbehandelt waren, nur streckenweise gut erhaltenes Epithel. Ich führe sie hier mit an, weil das Epithel, soweit es vorhanden war, den gleichen Anblick bot, wie die 6 gut erhaltenen Fälle.

Ich untersuchte den Magen eines Foetus von 27 cm Länge, 9 Magen von neugeborenen Kindern, 1 Magen eines Kindes, das 9 Stunden gelebt hatte, eines, das 2 Tage, eines, das 14 Tage gelebt hatte, eines, das etwa 1 Jahr alt geworden war.

Der Magen des Foetus kam etwa 16 Stunden, nachdem der Abort erfolgt war, in die Konservierungsflüssigkeit. Sieben Kindern wurde möglichst bald nach dem Tode entweder 10 % Formalin in die Bauchhöhle gespritzt, oder es wurde mittels eines Nelaton-Katheters Formalin in den Magen per os eingeführt. 5 Fälle wurden möglichst bald post mortem seziert; ein Teil des Magens wurde in 10 % Formalin, ein anderer in ein Gemisch von Sublimat, Chromsäure, Eisessig gelegt. Es gelangten in jedem Fall verschiedene Teile des Magens zur Untersuchung. In allen Fällen, wo ich Formalin in die Bauchhöhle injiciert habe, wurden Teile des Dünn- und Dickdarms eingelegt und untersucht. Konserviert wurde in Formalin, in 5 Fällen in Sublimat-Chromsäure-Eisessigmischung, da ich die Dissesche Färbung versuchen wollte, gehärtet in Alkohol, in Paraffin eingebettet. Die untersuchten Schnitte waren meist 10 μ dick, einzelne Male dünner.

Gefärbt wurde mit Hämatoxylin-Eosin, mit van Gieson. Außerdem wurden sämtliche mir bekannten Schleimfärbemethoden durchprobiert. Gute Resultate erhielt ich nur mit Thionin und Toluidinblau, die Dissesche Färbung ist mir, nicht gelungen. Da ich genau nach Vorschrift färbte, kann

ich die Ursache des Mißlingens nur in der durch ein Versehen etwas verschiedenen Konservierungsmethode [$HgCl_2$ statt $AgNO_3$] suchen. Toluidinblau färbte sowohl bei den in Sublimat, wie bei den in Formalin eingelegten Gewebsteilen, bei letzteren intensiver und dunkler.

Mit Thionin gefärbte Präparate zeigten, in Wasser betrachtet, eine blaurote Färbung des oberen Endes der Epithelzellen; durch Alkohol wurde die Farbe sofort ausgezogen. Färbt man die Schnitte mindestens 24 Stunden in einer verdünnten, wässerigen Lösung von Toluidinblau, entfärbt in verdünntem Alkohol, hellt mit Bergamottöl (nicht mit Xylol) auf und bettet in Kanadabalsam ein, so färbt die Schleimschicht der Epithelzellen sich dunkelrotviolett bis beinahe schwarz, die Zellkerne und das übrige Gewebe werden blau, die Mastzellen rotviolett. Die Färbung ist nicht immer gleichmäßig intensiv beim Magenschleim. In zwei Fällen vermochte ich ohne mir ersichtlichen Grund nur leichte Anfärbung zu erzielen. Die Becherzellen des Darms färbten sich ausnahmslos prachtvoll schwarzviolett. Man kann Reyher nur Recht geben, wenn er sagt, daß eine spezifische Schleimfärbung nicht notwendig ist. Sie ist natürlich instruktiver und hübsch anzusehen. Aber man unterscheidet an jeder Epithelzelle einen unteren Abschnitt mit Kern und einen oberen überall deutlich und scharf abgegrenzten Teil, der etwas aufgequollen erscheint und mit den gewöhnlichen Färbemethoden beinahe farblos bleibt. Das ist der Schleimabschnitt der Zelle — Sache einer weiteren Untersuchung wäre es, die Ursache des wechselnden Verhaltens des Magenschleims Schleimfarbstoffen gegenüber zu ergründen.

Bei den untersuchten Darmteilen, die ich hier nur erwähnen will, war das Epithel in allen Fällen vorzüglich konserviert. Die Becherzellen, ebenso zahlreich wie bei älteren Kindern, färbten sich mit Toluidinblau intensiv schwarzblau. Im Dickdarm, manchmal auch im Dünndarm, waren die einzelnen Becherzellen durch einen strichförmigen, schwarzen Schleimbelag miteinander verbunden. Im Blinddarm fanden sich bei dem 27 cm langen Foetus noch keine deutlich färbbaren Becherzellen, dagegen bei den Neugeborenen ebenso zahlreiche und gut ausgebildete wie bei älteren Kindern. Der Befund war in allen Fällen ganz gleichmäßig.

Es folgt die Aufzählung meiner Fälle:

1. 27 cm langer Foetus. 18 Stunden p. abort. seziert. Magen 2½ cm lang, ganz mit Schleim gefüllt. Kleiner Teil des Fundus in Chromsäure-Sublimat-Essigsäuregemisch, der übrige Magen in 10% Formalin eingelegt. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin-Orange und Toluidinblau. Es wurden sehr zahlreiche Schnitte verschiedener Teile und kleine Schnittserien untersucht.

Das Epithel ist durchweg gut erhalten. Es sind meist ungeteilte, einfache Schlauchdrüsen. Die Submucosa ist ziemlich breit. An den Epithelzellen unterscheidet man durchweg zwei Abschnitte; einen unteren, etwa die Hälfte der Zelle einnehmenden, mit mattblau (To.) gefärbtem Protoplasma und rundem, manchmal oben-, manchmal untenliegendem Kern, einen oberen, etwas gequollenen, deutlich abgegrenzten Abschnitt, der sich hellrotviolett färbt. Dazwischen finden sich ganz vereinzelte Zellen, die wie die Becherzellen des Darms aussehen und sich dunkler, etwa wie die Darmbecherzellen, färben. Diese hellrotviolette Schicht bedeckt kontinuierlich die ganze Oberfläche des Magens.

Der Mageninhalt besteht aus Schleim, Gerinnsel und Zellen.

2. Neugeborenes Kind (Fall 119, 1904). Kurz post mortem (etwa 12 Stunden) seziert, Teile des Magens in Chromsäure-Sublimat-Eisessiggemisch, andere Teile in 10% Formalin eingelegt.

Epithel zum größten Teil gut erhalten, Kerne rund, in der Mitte der Zelle. Das obere Drittel bis die Hälfte der Zelle einnehmend scharf konturierte, schwarzviolett gefärbte, überall kontinuierliche Schleimschicht. Schmale Mucosa, schmale, tubulöse Drüsen. Mastzellen im submucösen Gewebe.

3. Neugeborenes Kind, mit Formalin injiciert, 1904. Es gelangten Abschnitte von der Fundus- und Pylorusgegend zur Untersuchung.

Sehr gut im Zusammenhang erhaltenes, nur manchmal etwas abgehobenes Epithel. Man sieht wieder einen oberen, scharf abgegrenzten Zellabschnitt, ⅙ bis ⅓ der Zelle einnehmend, der den ganzen Magen kontinuierlich überzieht. Er färbt sich matt mit Toluidinblau; dagegen befinden sich auf dem Epithel reichlich schwarze, fädige Auflagerungen. Die Drüsenlumina sind z. T. mit solchen schwarzen, fädigen Massen gefüllt. Außerordentlich zahlreiche Mastzellen, sowohl in der Submucosa wie in dem Bindegewebe der Magenleistchen.

4. 14 Tage altes, an Gastroenteritis gestorbenes Kind (211, 1904) Sublimat-Chromsäure-Eisessiggemisch.

Mucosa breit. Epithel zum Teil gut erhalten. Ausgedehnte, graublau gefärbte Zone, ⅓ bis ⅔ des oberen Zellendes einnehmend, kontinuierlich. Kern im untersten Drittel der Zelle, oft dicht an die Schleimzone anstoßend.

5. Magen von Neugeborenem (1041, 1903), per os mit 10% Formalin gefüllt. Epithel der Magendrüsen fast überall gut erhalten. ½ bis ⅔ des oberen Zellteils wird von einer körnig schwarzblau gefärbten

Masse eingenommen, die ununterbrochen ist, in der Dicke etwas wechselt. Auf der Epithelschicht an manchen Stellen schwarz gefärbte Massen.

6. Magen von Neugeborenem (1042, 1903), mit 10 % Formalin per os gefüllt.

Epithel gut erhalten. Kerne teils am Zellgrunde, teils in der Mitte der Zellen. $\frac{1}{4}$ bis $\frac{2}{3}$ der Zelle einnehmend, manchmal dicht an den Kern stoßend, manchmal etwas über ihm liegend, intensiv schwarzblau gefärbte, zusammenhängende Zone. Die Mucosa ist sehr schmal, die Drüsen stehen nicht an allen Stellen dicht, sondern sind durch Bindegewebe voneinander getrennt. Die Drüsen sind kurz, tubulös; wenig verzweigt. Auffallend ist die verschiedene Dicke des Schleimbelags an dicht nebeneinanderliegenden Schleimhautpartieen. In der Submucosa wenige Mastzellen. Die Drüsenlumina sind z. T. mit blauschwarzen Massen gefüllt.

Die übrigen Fälle — 1 Kind von 9 Stunden, 1 von 2 Tagen, 1 von 1 Jahr, 4 Neugeborene — zeigten an den Stellen, wo das Epithel erhalten war, den gleichen kontinuierlichen, graublau bis schwarzblau gefärbten Schleimbelag. Dieser Belag war bei dem einjährigen Kinde ebenso breit wie beim Neugeborenen.

Hieraus geht wieder, im Gegensatz zu Disses Untersuchungen und v. Behrings auf sie gestützten Schlußfolgerungen und in Übereinstimmung mit allen sonst vorangegangenen Forschungen hervor, daß der obere Teil des Magenepithels vom Foetus von 27 cm ab bis zu dem vom einjährigen Kinde von einer kontinuierlichen, meistens distinkt färbbaren Schleimzone gebildet wird. Diese Schleimzone ist von wechselnder Breite; verschieden breit bei gleichalterigen Kindern (159, 1042), erscheint sie gerade bei dem Foetus von 27 cm auffallend hoch. Der Darmkanal des Foetus und der neugeborenen Kinder zeigt in bezug auf Entwicklung und Zahl der Becherzellen einen von dem älterer Kinder in keiner Weise abweichenden Befund.

Zum Schluß sage ich Herrn Geheimrat Orth für die Überlassung dieser Arbeit, und den Herren von der geburtshilflichen Klinik und vom Pathologischen Institut, die mir zur Erlangung des Materials behilflich waren, meinen besten Dank.

---

## Literatur.

1. Disse, Untersuchungen über die Durchgängigkeit der jugendlichen Magen- und Darmwand für Tuberkelbazillen. Berlin. klin. Wochenschrift Nr. 41, 1903, S. 4.

2. Tuberkuloseentstehung, Tuberkulosebekämpfung und Säuglingsernährung. E. v. Behring, Beiträge zur experimentellen Therapie. Heft 8, Hirschwald, 1904.
3. Dr. Paul Reyher, Über die Ausdehnung der Schleimbildung in den Magenepithelien des Menschen vor und nach der Geburt. Jahrbuch f. Kinderheilkunde 60, der dritten Folge 10. Bd., Heft 1, 1. Juli 1904, Norwegen-Berlin, S. 16 ff.
4. von Behring, Zustandekommen und Bekämpfung der Rindertuberkulose. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1902, Nr. 47.
5. Kölliker, Handbuch d. Gewebelehre. Bearb. v. V. Ebner. Leipzig 1902, Bd. III.
6. Werber, A., Beiträge zur pathologischen Anatomie des pädatrophischen Darms mit Bemerkungen zum Bau des normalen Darms bei Neugeborenen. Bericht über die Verhandlungen der Naturforscher-Gesellsch. in Freiburg i. Br., Bd. III, 1865.
7. Toldt, C., Die Entwicklung und Ausbildung der Drüsen des Magens. Sitzungsberichte der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften, math.-naturw. Klasse, Bd. 82, Hft. 1 u. 2, 1880, S. 57.
8. Baginsky, Untersuchungen über den Magendarmkanal des menschlichen Kindes. Dieses Archiv Bd. 89, 1882.
9. Dr. Rudolf Fischl, Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie des Säuglingsmagens. Zeitschr. f. Heilkunde Bd. XII, 1891, S. 395.
10. A. Schmidt, Untersuchungen über das menschliche Magenepithel unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Dieses Archiv Bd. 143, 1896, S. 66.
11. Dr. A. Coudereau, Structure des glandes de l'estomac. Travaux du laboratoire de physiol. et de la faculté de médecine de Paris, I vol., Paris 1885, p. 19—29.
12. Maria Kalopothakès, Contributions à l'étude de la structure normale de l'estomac chez le foetus et le nouveau-né. Société anatom. de Paris 1894, p. 685—696.
13. Bloch, Untersuchungen über den Magendarmkanal des Säuglings. Jahrbuch für Kinderheilkunde Bd. 58, 1903.
14. Cornelia de Lange, Zur normalen und pathologischen Histologie des Magendarmkanals beim Kinde. Archiv f. Kinderheilkunde Bd. 51, Leipzig, Teubner, 1900.
15. Benda, Diskussion in der Berliner mediz. Gesellschaft. Berlin. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 9, S. 232.
16. Sacerdotti, Über die Entwicklung der Schleimzellen des Magendarmkanals. Monatsschr. f. Anatomie u. Physiologie Bd. 11, 1894, S. 501.
17. Sacerdotti, Sulla regenerazione dell' epitelio muciparo del tubo gastroenterico degl' anfibi. Atti dell' accademia di Firenze e Torino, Bd. 31, 1895/96, S. 870—881.

---

# IV.

# Über das Vorkommen lymphoiden Gewebes in der Schleimhaut der männlichen Urethra.

(Aus dem Pathologischen Institut zu Berlin.)

Von

Dr. Busch, früherem Volontärarzt am Institut.

Gelegentlich der genaueren Untersuchung einer bei einem Manne dicht neben dem Orificium extern. urethrae entstandenen drüsenartigen Neubildung, die sich wahrscheinlich aus einem bei Männern allerdings viel seltener als bei Frauen vorkommenden paraurethralen Gange entwickelt hatte, hatte ich Veranlassung, mehrere Harnröhren von Neugeborenen bezw. kleiner, nur wenige Monate alter Kinder männlichen Geschlechts in ihren vorderen Abschnitten, also Fossa navicularis sowie des vorderen Teiles der Pars pendularis penis mikroskopisch in Serienschnitten zu untersuchen. Da sich hierbei in mehreren Fällen deutliche Ansammlungen lymphoiden Gewebes in der subepithelialen Schleimhautschicht nachweisen ließen, so folgte ich der Aufforderung meines verehrten Chefs, Herrn Geh. Rat Orth, gerne, eine Reihe von männlichen Harnröhren, sowohl solcher von Neugeborenen wie von Kindern und Erwachsenen, systematisch auf das Vorkommen solcher lymphoider Bildungen hin anzusehen.

Über das Vorkommen von lymphknötchenartigen Bildungen in der Schleimhaut der oberen Harnwege und der Blase finden sich in der Literatur eine Reihe von Angaben. Schon Rokitansky[1]) spricht von „Lymphdrüsenneubildung“ in der Blase, dem Harnleiter und Nierenbecken bei Typhus, Exanthemen und Cholera. Weichselbaum[2]) erwähnt das Vorkommen lymphoiden Gewebes, auch normalerweise, in der Harnblasen-

[1]) Rokitansky, Lehrbuch der patholog. Anatomie.
[2]) Weichselbaum, Allgem. Wiener Medizin. Zeitschr. 1881.

schleimhaut. Auch Lubarsch[1]) beschreibt Ansammlungen von einkernigen Leukocyten, richtige Lymphknötchen, in der Schleimhaut der Blase, wie sie auch von Hamburger[2]) im Nierenbecken und Harnleiter beschrieben worden sind. Przewosky[3]) fand diese Bildungen in der Blase oder auch in höheren Abschnitten des harnableitenden Apparates in über 1 % der Fälle seines mehrjährigen Obduktionsmaterials. Unter anderen erwähnen ihrer auch Cruveilhier[4]), v. Recklinghausen[5]), Orth[6]) und Aschoff[7]): letzterer fand solche Knötchenbildungen sogar angeboren bei einem neugeborenen Mädchen im Nierenbecken.

Während alle bisher erwähnten Autoren nur von Knötchenbildungen im Bereich des Nierenbeckens, der Harnleiter und der Blase sprechen, hat Chiari[8]) solche in 8 Fällen chronischer Cystitis sowohl in der Harnblase wie auch in der Pars prostatis urethr. gefunden. Ausdrücklich hebt er aber hervor, „daß die Harnröhre in ihren vorderen Abschnitten von der Pars membranacea angefangen, ihm eine Ausnahme zu machen scheine, indem er daselbst im Gegensatz zu der Pars prostatica in keinem Falle Anhäufungen lymphoiden Gewebes weder makro- noch mikroskopisch nachweisen konnte". Auch betreffen seine 8 Fälle nur Erwachsene, die an chronischen Entzündungen des harnableitenden Apparates gelitten hatten: nie konnte er die Bildungen bei Kindern finden, so daß er hieraus auf eine pathologische Genese derselben schließt. Außer dieser einen Angabe Chiaris über das Vorkommen von lymphoidem Gewebe in der Pars prostatica urethrae habe ich in der Literatur keine weitere Angaben über ähnliche Befunde im Bereich der Urethra finden können. Auch in neueren histologischen Lehrbüchern und Sammelwerken erwähnt nur

[1]) Lubarsch, Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 41.
[2]) Hamburger, Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 17.
[3]) Przewosky, dieses Arch. Bd. 116.
[4]) Cruveilhier, Traité d'anatomie path. gen.
[5]) von Recklinghausen, Die Lymphgefäße in Beziehung zum Bindegewebe 1862.
[6]) Orth, Patholog. anat. Diagnostik.
[7]) Aschoff, dieses Arch. Bd. 138.
[8]) Chiari, Jahrbücher der Ges. Wiener Ärzte 1881.

Ebner in der 1902 erschienenen von ihm neubearbeiteten Köllikerschen Gewebelehre eigentümlicher Knötchen und Zellanhäufungen in der subepithelialen Schleimhautlage der männlichen Urethra. Da dieselben aber immer nur aus Leukocyten beständen, und er in ihnen nie Keimzentren oder Mitosen habe beobachten können, so hält er sie nur für größere Leukocytansammlungen, wie sich Leukocyten auch einzeln bei manchen Individuen in der subepithelialen Schleimhautschicht eingestreut finden ließen.

Was nun meine eigenen Untersuchungen angeht, so habe ich im ganzen 20 Fälle untersucht; darunter befanden sich 6 Erwachsene im Alter von 25 bis 67 Jahren, 12 Kinder im Alter von 8 Tagen bis 8 Jahren und 2 Neugeborene. Die Untersuchungen wurden in der Weise ausgeführt, daß in allen Fällen tunlichst lückenlose Serienschnitte von 10 bis 15 μ Dicke durch den Anfangsteil der Urethra vom Orific. ext. an bis etwa 2 bis 3 cm oberhalb desselben gelegt wurden. Der Vereinfachung der Untersuchung halber wurde in einigen Fällen auch nur jeder fünfte Schnitt aufgehoben und angesehen. In 10 Fällen wurde außerdem noch ein Stück der Pars pendul. urethrae dicht unterhalb der Pars membranacea in einer Länge von etwa 2 cm auf dieselbe Weise untersucht. Bei der Durchsicht der Schnitte ergab sich nun die interessante Tatsache, daß sich unter den 20 untersuchten Harnröhren 6 fanden, die unzweideutige Lymphknötchen ähnlich den in der Darmschleimhaut zu findenden in der subepithelialen Schicht der Urethralschleimhaut erkennen ließen, und 3, die eine vermehrte Einstreuung von lymphoiden Zellen zwischen das lockere bindegewebige Maschenwerk zeigten. In allen 6 Fällen fand sich die Lymphknötchenbildung im vorderen Abschnitt der Harnröhre, in der Fossa navicularis, während sich in den untersuchten Teilen der Pars. pendul. urethrae nur einmal ein derartiger Befund feststellen ließ.

Bei den 2 Neugeborenen fanden sich solche Lymphknötchen nicht, wohl dagegen in reichlicher Anzahl bei einem an Lebensschwäche gestorbenen 8tägigen Kinde. Je 1mal fanden sie sich bei einem 1½, 4, 7 und 8jährigen Kinde; von den 5 Erwachsenen hatte 1 einen positiven Befund. Die 3 Fälle,

wo keine deutliche Knötchenbildung, wohl aber eine unzweideutige Anhäufung lymphoider Zellen in der subepithelialen Schicht vorhanden war, betrafen 2 Kinder von 4 bezw. 8 Jahren und einen Erwachsenen von 25 Jahren.

Die Zahl der in den vorhandenen Schnitten aufgefundenen Knötchen wechselte sehr; in einem Fall waren sie so reichlich vorhanden, daß das ganze Lumen der Harnröhre von 4 bis 5 Knötchen eingefaßt erschien, während sich in andern Fällen nur wenige, in einem sogar nur 2 vereinzelte Knötchen in der Gesamtzahl aller Schnitte auffinden ließen.

Die Form der circumscripten Anhäufungen von lymphoiden Zellen ist verschieden: sie ist entweder rein kugelig oder mehr elliptisch; häufig sind sie parallel der Schleimhautoberfläche etwas in die Länge gezogen. Gegen die Umgebung sind sie mehr oder minder scharf abgesetzt; eine besondere Umhüllungsmembran läßt sich, wie das bei den in andern Schleimhäuten, wie Darm etc., vorkommenden Lymphknötchen der Fall ist, nicht nachweisen; vielmehr geht das bindegewebige Stroma, das je nach der mehr oder minder reichlichen Anhäufung von Zellen feinere oder gröbere Balken und damit auch größere oder kleinere Maschen aufweist, kontinuierlich in das Reticulum der angrenzenden Schleimhaut über. Da an mehreren Schnitten die Zellen aus der Mitte des Knötchens herausgefallen waren, so muß wie in der Regel hier ein besonders feines Reticulum bestanden haben. Eine besondere Untersuchung des Reticulums, die ja durch Auspinseln der Schnitte leicht hätte gemacht werden können, ist leider nicht vorgenommen worden. In den Schnitten, wo die Knötchen nicht so scharf gegen die Umgebung abgesetzt waren, fanden sich öfters Ausläufer von lymphoiden Zellen in das benachbarte Gewebe hinein, das dann auch meist noch reichliche Einstreuung von lymphoiden Zellen, die dann weiter von dem eigentlichen Knötchen ab allmählich verschwanden, zeigte. Die Größe der Knötchen schwankt; die rein kugeligen hatten einen Durchmesser von 0,345 bis 0,585 mm. Außer diesen großen, die an den gefärbten Präparaten schon mit bloßem Auge erkennbar waren, fanden sich auch kleinere, deren Durchmesser nur 0,12 mm betrug. In den größeren Knötchen waren mit ganz wenigen

Ausnahmen Kapillargefäße, die sehr häufig strotzend mit Blut gefüllt waren, sichtbar, ein Befund, der neben andern noch gleich zu erwähnenden Eigentümlichkeiten sie strikte von lymphoiden Tuberkeln, mit denen die Knötchen etwa verwechselt werden könnten, unterscheiden läßt.

Während sich nämlich in 4 Fällen deutlich zahlreiche Mitosen in den Lymphknötchen auffinden ließen, waren in einem Fall sogar deutliche Keimzentren nachweisbar, woraus mit Sicherheit gefolgert werden kann, daß die betreffenden Knötchen richtige Lymphknötchen darstellen. Da die Mitosen in einigen Schnitten ganz deutlich als zwischen den Maschen liegend beobachtet werden konnten, so müssen sie unzweifelhaft als wirklich Lymphocyten angehörig angesehen werden und können nicht, wie man annehmen könnte, Reticulumzellen betreffen. Bei mehreren Präparaten fiel es mir auf, daß sich das Chromatin sehr stark gefärbt hatte und in Klümpchen zerfallen war. Es wäre immerhin möglich, daß es sich dabei um, wie Flemming sie nennt, tingible Körper gehandelt hat, daß heißt um Zellen, deren Kern degeneriert ist; man findet sie auch sonst häufig in adenoidem Gewebe.

Eine Erscheinung, wie sie von Stöhr[1]) zuerst gesehen wurde, daß nämlich sowohl in dem adenoiden Gewebe der Tonsillen, der Zungenbalgdrüsen wie auch von den Lymphknötchen des Darmes ein stetes Durchwandern von Leukocyten durch das Epithel stattfinde, konnte ich auch in derselben Weise für die Urethra bestätigen. An mehreren Präparaten war nämlich deutlich zu sehen, wie besonders reichlich auf der Höhe der Lymphknötchen eine Auswanderung von Leukocyten statthatte; wenigstens läßt das Vorhandensein von solchen zwischen den Epithelzellen sowohl in den oberen wie unteren Schichten nicht gut eine andere Deutung wie die vorhin ausgesprochene zu. Was im übrigen das Verhalten des Epithels zu den Lymphknötchen angeht, so ist zu bemerken, daß dasselbe in allen Präparaten über den Knötchen, die bis dicht an die unterste Epithelschicht heranreichen, vollkommen gut erhalten ist, und sich in nichts von dem unterscheidet, wie es

[1]) Stöhr, Arch. f. mikrosk. An. Bd. 33.

sich an den Stellen der Urethralschleimhaut fand, die keine solche Knötchen aufwiesen. In allen Fällen war, wie es in der Fossa navicularis die Regel ist, mehr oder minder stark geschichtetes Plattenepithel vorhanden. Nur in dem einen Fall, wo in dem mittleren Teil der Urethra die Knötchenbildung gefunden wurde, zog über dieselben ein zwei- bis dreischichtiges mehr zylindrisches Epithel hinweg.

Außer diesen beschriebenen wirklichen Lymphknötchenbildungen in der Schleimhaut der Urethra wären noch die 3 Fälle zu erwähnen, wo in den subepithelialen Schichten lymphoides Gewebe nicht in Form von wirklichen Knötchen, sondern nur durch eine vermehrte Einlagerung von Rundzellen in das bindegewebige Stroma angedeutet war. Es handelte sich hierbei auch um echte lymphoide Zellen mit großem rundem Kern und geringem Protoplasma. Meines Erachtens wird man nicht fehlgehen, wenn man annimmt, daß sich aus diesen nicht scharf begrenzten Ansammlungen lymphoider Zellen die spätern Knötchen entwickeln. Für die Lymphknötchen des Darmes hat Stöhr[1]) wenigstens nachgewiesen, daß sie — er hat vorzugsweise Därme von neugeborenen Katzen bezw. solche von nur wenige Tage alten Kaninchen untersucht — durch mitotische Teilung von dort eingestreuten rundlichen Zellen entstehen.

Bei der Inkonstanz des Vorkommens von Lymphknötchen in der Schleimhaut der männlichen Urethra drängt sich uns nun naturgemäß die Frage auf, inwieweit wir solche Bildungen als normal bezeichnen dürfen. Für die in den oberen Harnwegen, Nierenbecken, Harnleiter und Blase oft vorhandenen Lymphknötchen muß man ja nach den Untersuchungen Aschoffs u. a. annehmen — diese Ansicht vertreten auch Orth und Ziegler in ihren Lehrbüchern — daß bereits normalerweise sich Lymphknötchen in den betreffenden Schleimhäuten vorfinden, die dann bei Katarrhen anschwellen, die sich aber auch bei solchen neu bilden können. Eine gleiche Annahme wird man auch für die in der Harnröhrenschleimhaut gefundenen Lymphknötchen machen müssen. Wenn ich sie auch

[1]) Stöhr, Arch. f. mikrosk. An. Bd. 33.

bei keinem Neugeborenen habe nachweisen können, so spricht ihr Vorhandensein bei einem 8tägigen Kinde wenigstens sehr dafür, daß sie auch congenital vorkommen können. A priori ist es aber auch wahrscheinlich, daß eine Wucherung bezw. Neubildung von adenoidem Gewebe bei solchen Allgemeinkrankheiten, die erfahrungsgemäß das lymphatische System besonders in Mitleidenschaft zu ziehen pflegen (Infektionskrankheiten insbes. Tuberkulose), ähnlich wie das für die Schleimhäute anderer Organe schon wiederholt bestätigt wurde, auch in der Urethralschleimhaut eintritt. Für die oberen Abschnitte des harnableitenden Apparates, Nierenbecken, Harnleiter und Blase, gibt schon Rokitansky an, daß solche solitären Lymphknötchen gerade bei Typhus, Exanthemen und Cholera zu finden seien. Abgesehen von dem einen Fall, wo sich die beschriebenen Lymphknötchen in der Harnröhrenschleimhaut eines, wie schon oben erwähnt, 8tägigen an Lebensschwäche gestorbenen Kindes fanden, betreffen die anderen 4 Fälle alle Kinder, die an akuten Infektionskrankheiten gestorben sind, wie Skarlatina, Diphtherie (2 Fälle) und akuter Miliartuberkulose. Daß in dem letzteren Fall etwa eine Verwechselung mit lymphoiden Tuberkeln unterlaufen wäre, dürfte wohl ausgeschlossen sein, da gerade hier die Knötchenbildungen sehr zahlreiche, strotzend mit Blut gefüllte Kapillaren zeigten. Auch der Fall, wo sich diese Bildungen bei einem Erwachsenen zeigten, ist sehr charakteristisch, indem es sich hier um einen 35jährigen Mann handelte, der an einem gangränösen Sarkom des linken Oberschenkels gelitten hatte; dabei waren die inguinalen Lymphdrüsen sehr stark sekundär erkrankt und hat also auch hier zweifellos eine starke Irritation des Lymphgefäßapparates bestanden.

Daß gerade bei Cystitis und Pyelonephritis in der Blase eine Lymphknötchenschwellung zu finden sei, habe ich eingangs schon erwähnt. Es ist daher nicht wundersam, daß in dem letzten Abschnitt des harnableitenden Apparates, der Urethra, bei solchen Erkrankungen eine Vermehrung des lymphoiden Gewebes zu finden ist. So betraf auch 1 Fall, wo zwar keine deutliche Knötchenbildung aber zweifellos eine starke Einstreuung von lymphoiden Zellen in die subepitheliale Schleim-

hautschicht einen 65jährigen Mann, der an einer purulenten Pyelonephritis zugrunde gegangen war.

Nach den vorher beschriebenen Befunden muß meines Erachtens angenommen werden, daß die Schleimhaut der männlichen Urethra sich in bezug auf das Vorkommen von lymphoidem Gewebe ebenso verhält wie die oberen Teile des harnableitenden Apparates. Gerade so wie hier, kann auch in der Urethra schon normalerweise deutlich als Knötchen auftretendes lymphoides Gewebe in der subepithelialen Schicht vorhanden sein; freilich waltet offenbar eine gewisse Inkonstanz ob, indem bei dem einen Individuum das lymphatische Gewebe reichlich, bei dem andern spärlich entwickelt ist, sogar so, daß wir es als nicht vorhanden nachweisen können. Es darf uns daher auch nicht wundern, daß wir dasselbe grade in den Fällen, wo in der Regel das ganze lymphatische System infolge einer Allgemeinerkrankung oder das regionäre der Harnröhre infolge in der Nähe befindlicher Krankheitsherde in Mitleidenschaft gezogen wird, besonders häufig und in reichlicher Menge finden. Die dabei dann besonders deutlich zu Tage tretenden Knötchen brauchen wir dann nicht für neugebildet zu halten, sondern können sie aus dem bereits normalerweise vorkommenden adenoiden Gewebe ableiten.

## Zusammenstellung der Fälle.

1. 8 Tage altes, sehr abgemagertes Kind. Keine Lues. Das mehrschichtige Plattenepithel der vorderen Harnröhre ist überall gut erhalten. Im Bereich der Fossa navicularis finden sich im ganzen drei deutlich als Knötchen sich ausweisende Ansammlungen lymphoider Zellen; dabei deutliche Mitosen. An einigen Schnitten zeigt die subepitheliale Schicht stärkere Einstreuung einzelner lymphoider Zellen.

2. 1½ Jahr altes, an Peritonitis tuberculosa verstorbenes Kind. Im Bereich der Fossa navicularis vier deutlich Knötchenform zeigende Anhäufungen lymphoider Zellen. Epithel darüber gut erhalten. Mitosen nur sehr vereinzelt nachweisbar. In den Schnitten durch die pars. pendul. urethrae nirgends ein Knötchen; wohl ist eine stärkere Ansammlung von Lymphocyten in der subepithelialen Schicht zu konstatieren.

3. 4jähriges an Scarlatina gestorbenes Kind. Ganz im vorderen Abschnitt der Fossa navicularis befindet sich ein typisches Lymphknötchen. In einzelnen Kernen sieht die Chromatinsubstanz sehr dunkel gefärbt aus und zum Teil wie in mehrere Klumpen zerfallen. Sowohl in den oberen

wie unteren Schichten des nur wenig geschichteten Plattenepithels sieht man besonders reichlich auf der Höhe des Knötchens zahlreiche Lymphocyten zwischen den Epithelzellen.

4. 7jähriger Knabe. Schwere Diphtherie des Rachens und Larynx. Im Bereich der Fossa navicularis finden sich drei durch Verfolgen der Serienschnitte als Knötchen sich erweisende Anhäufungen von lymphoiden Zellen. Sehr viele Mitosen. Neben diesen deutlichen Knötchen noch mehrere, keine bestimmte Form aufweisende Anhäufungen von großkörnigen lymphoiden Zellen. Nur ganz kleine Kapillaren dringen in das Knötchen ein.

5. 8jähriger, an Diphtherie gestorbener Knabe. Fast genau derselbe Befund wie bei 4. Nur zeigt hier die ganze subepitheliale Schicht an einzelnen Schnitten noch stärkere fleckweise Einstreuung von lymphoiden Zellen.

6. 35jähriger Mann: derselbe starb an einem großen gangränösen Sarkom des linken Oberschenkels, das vom Knochen ausgegangen war. Sehr große metastatisch erkrankte inguinale Lymphdrüsen. Thrombose der Vena femoralis. Myocarditis. Nephritis parench. In allen Schnitten ist eine starke Einstreuung von lymphoiden Zellen in der subepithelialen Schicht erkennbar. Die Zellen haben meist lymphocytären Charakter, einen großen runden Kern und nur wenig Protoplasma; ganz vereinzelte haben eine mehr leukocytäre Form mit geklapptem Kern. Stellenweise häufen sie sich zu wirklichen Knötchen an und zwar sind oft an einem quer die Harnröhre treffenden Schnitt nicht weniger als 4 bis 5 solcher erkennbar, die vielfach deutliche Keimzentra mit sehr zahlreichen Mitosen zeigen. An allen Teilen der Harnröhre im Bereich der Fossa navicularis sowie auch der Pars pendularis dasselbe Bild.

7. 4 Jahre altes Kind. Scarlatina. Angina ulcerosa. Bronchitis. In einigen Schnitten zeigt die subepitheliale Schleimhautschicht der vorderen Urethra eine stärkere Einstreuung von lymphoiden Zellen, ohne daß es zu einer Knöcthenbildung gekommen ist.

8. 8jähriges Kind. Lungentuberkulose. Tuberkulose der Bronchial- und Mesenterialdrüsen. Tonsillartuberkulose. Derselbe Befund wie bei 7.

9. 40jähriger Mann. Cystitis et Pyelonephritis purulenta necrotica. Derselbe Befund wie bei 7 und 8.

# V.

# Über Gliome der Nebennieren.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Göttingen.)

Von

Dr. H. Küster,

ehem. Assistenten am Institut.

(Hierzu Taf. III.)

---

Es soll im folgenden über zwei Geschwülste der Nebennieren berichtet werden, die sowohl ihrem Sitz, als ihrem Aufbau nach anscheinend Unica sind.

Jedenfalls ist es mir nicht gelungen, in der Literatur ähnliche Gebilde beschrieben zu finden.

Der erste der beiden Tumoren wurde Mitte 1902 Herrn Prof. Ribbert von Herrn Dr. Rosenblath in Kassel zugesandt.

Sektionsbefund und mikroskopisches Bild waren sehr interessant; aber es war damals nicht möglich, den Tumor in eine der üblichen Kategorien unterzubringen.

Ein glücklicher Zufall wollte, daß Ende 1903 ein zweiter Tumor der Nebenniere im pathologischen Institut zu Göttingen zur Untersuchung kam.

Er stammte aus dem städtischen Krankenhause zu Stade.

Das mikroskopische Bild wies auffallende Ähnlichkeit mit dem bei dem ersterwähnten Tumor gefundenen auf.

Herr Prof. Ribbert kam nach eingehenden Untersuchungen zu dem Gedanken, daß es sich in beiden Fällen um eine Geschwulst handeln dürfte, welche den Gliomen nahestände und übergab mir mit dieser Anregung die Tumoren zur Bearbeitung.

Ich benutze die Gelegenheit gern, um Herrn Prof. Ribbert für die Überlassung des Materials und vielfache Anregung meinen besten Dank zu sagen; ferner danke ich Herrn Dr. Rosenblath bestens für die gütige Erlaubnis zur Benutzung der Sektionsprotokolle.

Wir beginnen mit Tumor Nr. 1 aus Kassel. Der Sektionsbericht lautet im wesentlichen:

10. Juli 1902. M. E. 14 Wochen alt. Klinische Diagnose: Sarkombildung in der Leber? Kindesleiche mit stark aufgetriebenem Bauch und Ödem der unteren Extremitäten. Zwerchfell nach oben gedrängt; in der Bauchhöhle klare, gelbe Flüssigkeit.

Die Leber stark vergrößert, läßt schon durch die Kapsel an der Konvexität des rechten und des linken Lappens eine große Anzahl von weißen Geschwülsten durchschimmern, die an der Unterfläche ganz konfluieren, so daß hier kaum noch normales Lebergewebe durchscheint.

Die Gallenblase ist frei von Geschwulstbildung.

Die Gallenwege frei. Auf dem Durchschnitt springen diese Geschwülste tief in die Substanz der Leber hinein und grenzen sich nirgends scharf von dem Lebergewebe ab. Die Geschwulstmasse selbst ist auf dem Durchschnitt ganz gleichmäßig ohne erkennbares Stroma, läßt aber einen milchigen Saft abstreichen.

Mesenterialdrüsen nur wenig geschwollen. Dagegen liegt der l. Nebenniere, von ihr aber noch getrennt eine wallnußgroße, mit Kapsel überzogene Geschwulst an, auf dem Durchschnitt weich und hämorrhagisch.

Stauungsnieren.

Magen und Darm unverändert.

Ösophagus frei.

Lungen in den unteren Abschnitten komprimiert.

Nach dem in der Sammlung des Göttinger Pathologischen Institus aufbewahrten, in Pickscher Flüssigkeit gut konservierten Präparat kann ich folgende Einzelheiten noch nachtragen bezw. korrigieren.

Die Leber ist groß; von einer Struktur ist an dem Präparat makroskopisch nichts mehr zu sehen.

Der rechten Niere hängt ein Tumor an, von Größe und Form einer kleinen Taschenuhr. Er ist von einer derben, grauweißen Kapsel überall überzogen und nirgends mit der Nachbarschaft verwachsen. Die Schnittfläche ist gleichmäßig braunrot gefärbt und sieht etwas schwammig, porös aus.

Von der rechten Nebenniere ist nichts zu finden. Sie ist in den Tumor aufgegangen. Mikroskopisch findet sich Nebennierengewebe in der grauen Kapsel des Tumors.

Die linke Nebenniere zeigt in Größe und Form nichts Auffallendes. Die Rindensubstanz ist in allen Teilen gleichmäßig breit und grau gefärbt; dagegen finden sich im Mark dunkelrote Flecken, die sich aus der übrigen Marksubstanz deutlich abgrenzen lassen. Verwachsungen mit der Umgebung sind nicht vorhanden.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden, wie stets, Stückchen aus den verschiedensten Tumorteilen entnommen, in Zenkerscher Flüssigkeit fixiert, in Alkohol gehärtet, in Celloidin eingebettet. Die Dicke der

untersuchten Schnitte beträgt fast ausschließlich 10 μ, bisweilen 15 μ. Gefärbt wurde mit Hämalaun, van Gieson, Orange.

Das Aussehen der Leber, wie es sich bei der Sektion darbot, wird vollkommen erklärt durch den mikroskopischen Befund. Das Lebergewebe ist diffus durchwachsen von Tumormassen, die im Vergleich zum erhaltenen Lebergewebe den größeren Raum einnehmen, hier und da stehen noch größere und kleinere Komplexe normaler Leberzellen, so daß eine oberflächliche Ähnlichkeit mit dem Bilde bei der Lebercirrhose herauskommt. An der Grenze zwischen Tumor und Lebergewebe sind die weitesten Ausläufer des Geschwulstgewebes an den Stellen sichtbar, wo in der Norm die Blutgefäße laufen, jenen dreieckigen Bindegewebsbezirken, welche die Acini abgrenzen.

Was nun den Bau der Geschwulst angeht, so lehrt der erste Blick, daß wir einen vorwiegend aus Zellen bestehenden — oder besser gesagt sehr kernreichen Tumor vor uns haben. Die Kerne sind nicht gleichmäßig verteilt, sondern liegen in Gruppen, die durch anscheinend bindegewebige Züge getrennt sind. Betrachtet man aber diese Züge genauer, so findet man, daß sie nichts anderes sind, als Reste des Lebergewebes, wie das die noch gut erhaltenen Gallengänge und Reste von Leberzellenbalken zur Genüge beweisen. Überall zwischen den Tumorzellen finden wir komprimiert Gallengänge und vereinzelte Leberzellen, in denen stellenweise Gallenfarbstoffkörnchen noch deutlich erkannt werden können. Der Tumor zeigt weder in der Art seiner Zellen noch in der Anordnung auffallende, charakteristischen Merkmale.

Betrachtet man die Zellen bei starker Vergrößerung, so findet man überall gut ausgebildete, runde, chromatinreiche Kerne, aber vergebens sucht man nach dem zugehörigen Protoplasma. Kern liegt neben Kern mit einigem Zwischenraum, aber selbst mit Ölimmersion findet man zwischen den Kernen nichts, das als Protoplasma oder Zwischensubstanz gedeutet werden könnte, wenigstens an den meisten Stellen. Daß dieses Bild nicht Schuld der Behandlung des Präparats ist, sieht man an der vorzüglichen Erhaltung der Gallengänge und Leberzellen. Nur an manchen Stellen, nicht gerade selten, aber auch nicht auffallend oft, finden wir eine Anordnung der Kerne, die, wie wir noch später sehen werden, für den Tumor sehr charakteristisch und für seine Auffassung von Bedeutung ist.

Wir sehen da einen Kranz von einer oder mehren Reihen Kernen ringförmig um eine freie Fläche gestellt. Diese Fläche nun aber zeigt nicht, wie es bei Epithelzellen der Fall sein würde, ein Lumen, sondern ist ausgefüllt von einer Masse, die sich auch zwischen die Kerne hineinerstreckt. Diese Masse färbt sich mit unseren Protoplasmafarben und zeigt bei der Betrachtung mit starken Vergrößerungen deutlich eine feinfaserige Struktur. Ich verweise auf Fig. 4, Taf. III, die von Tumor Nr. 2 ein ganz analoges Gebilde darstellt, sowie Fig. 1.

Über die Blutgefäße des Tumors ist nichts besonderes zu sagen. Es sind dünne Gefäße mit einer aus wenigen Bindegewebsfibrillen bestehenden Wand und einer Auskleidung von Endothel.

Betrachten wir nun den Tumor der rechten Nebenniere: (S. Fig. 1 Taf. III.) Entsprechend dem makroskopischen Aussehen finden wir im mikroskopischen Bild ausgedehnt hämorrogische und nekrotische Partien. Wie in der Leber, so auch hier haben wir einen kernreichen Tumor vor uns, der hier durch Bindegewebszüge in kleinere Teile abgeteilt wird. Durch zahlreiche weite Blutgefäße werden die Tumorzellen in Inseln verschiedener Größe abgeteilt. Auch zwischen den Kernen im Tumorgewebe finden sich zahlreiche rote Blutkörperchen. Die schon erwähnte dicke Kapsel erweist sich mikroskopisch als aus derbem, faserigen Bindegewebe aufgebaut, in das sich stellenweise die Zellreihen der Nebennierenrinde eingelagert finden. Die Bindegewebszellen sind vollgepfropft mit gelben Pigmentschollen.

Die Tumorzellen unterscheiden sich in nichts von denen, die wir in der Leber fanden. Auch hier nur Kerne, keine deutliche Zwischensubstanz, kein Protoplasma. Dagegen finden sich recht häufig, bis zu 20 und 30 in einem Gesichtsfeld, so daß sie kaum übersehen werden können, jene schon beschriebenen Rosetten. Die feinfaserige, filzartige Struktur ihres Zentrums ist deutlich zu sehen.

Bei dicht nebeneinander gelegenen Rosetten sieht man bisweilen Faserzüge von der einen in die andere ziehen. Bei genauem Hinsehen findet man ein feines Faserwerk auch häufiger zwischen den Kernen an Stellen, wo die Rosettenstellung nicht zum Ausdruck kommt. Im übrigen sieht man zwischen den Kernen des Tumors zahlreiche rote Blutkörperchen und gelegentlich die langgestreckten Kerne einer Kapillare.

Fig. 1 Taf. III versucht, von den besprochenen Verhältnissen eine Vorstellung zu geben. Das Faserwerk in den Rosetten ist in Wirklichkeit feiner, als es hier der Deutlichkeit wegen dargestellt ist. Die roten Blutkörperchen in den Gefäßen sind aus demselben Grunde nicht gezeichnet. Entsprechend der eben gegebenen Beschreibung ist der Bau des Tumors an allen untersuchten Stellen. Bemerkenswerte Variationen im Bau oder neue Bestandteile wurden nicht gesehen.

Es bleibt uns noch übrig die mikroskopische Untersuchung der im Mark der linken Nebenniere gesehenen Flecke. Wir bekommen ein überraschendes Bild, von dem Fig. 2 Taf. III einen Teil bei Lupenvergrößerung wiedergeben soll. Der Schnitt ist senkrecht zur Längsachse durch die ganze Dicke der Nebenniere angelegt. Zu beiden Seiten sehen wir die Zellzüge der Nebennierenrinde, getrennt durch Kapillaren; das Bild, wie in der normalen Nebenniere. Aber an Stelle des Marks finden wir Gebilde, die mit den Tumoren der anderen Nebenniere und der Leber erhebliche Ähnlichkeit aufweisen. Ein kernreiches Gewebe durch Kapillaren in größere und kleinere Felder geteilt, eine auffallende Menge der uns schon bekannten Rosetten und in ihnen sowohl als auch zwischen den Kernen, die im übrigen kein Protoplasma haben, feinfaseriges Filzwerk. Zwischen den Tumorteilen sind Reste vom Mark der Nebenniere sichtbar. Die Grenze gegen die Rinde ist nicht scharf, vielmehr dringen die Tumor-

zellen zwischen den Zellreihen vor. Im übrigen ist über den Befund dem bei den anderen Tumoren bereits Gesagten nichts hinzuzufügen.

Wir kommen zu der Frage, in welchen Beziehungen die drei Tumoren zueinander stehen.

Alle drei weisen im mikroskopischen Bau so wichtige Übereinstimmung auf, daß sie jedenfalls als gleichartig betrachtet werden müssen.

Für ausgeschlossen halte ich, daß wir es mit drei primären Tumoren zu tun haben. Tumoren dieser Bauart sind anscheinend weder in der Leber, noch in der Nebenniere jemals beobachtet. Es könnte der primäre Tumor also sowohl hier wie dort seinen Sitz haben. Aber daß in drei Organen gleichzeitig derselbe Tumor sich bilden sollte, das scheint doch sehr unwahrscheinlich.

Welches ist nun der primäre Sitz?

Aus dem Bau des Tumors können wir vorläufig auf den Ort seiner Entstehung keinen Schluß machen, da wir über die Herkunft seiner Zellen noch nichts haben aussagen können.

Im klinischen Bilde sowohl als im Sektionsbefunde steht im Vordergrund der Lebertumor durch seine enorme Größe.

Die Art des Wachstums in kleinen und größeren Knoten, die Verbreitung der Tumorzellen anscheinend auf dem Blutwege — wahrscheinlich gemacht durch das Auftreten im interacinären Bindegewebe, sowie durch die Kompression der Leberzellenreihen — spricht durchaus für eine Auffassung als Metastase.

Es bleiben also die beiden Nebennierentumoren übrig.

Wir haben die Wahl zwischen zwei Möglichkeiten.

Entweder ist der eine von beiden primär und der andere Metastase, oder wir haben eine doppelte Tumoranlage vor uns, derart, daß der entwickelungsgeschichtliche Irrtum, der die Tumorbildung zur Folge hatte, in beiden Nebennieren vor sich ging.

Beide Auffassungen haben ihre Schwierigkeit; eine Entscheidung zu treffen, dürfte kaum möglich sein.

Etwas plausibler erscheint vielleicht die zweite Annahme auf Grund der Überlegung, daß es doch höchst merkwürdig wäre, wenn ein Nebennierentumor Metastasen gerade nur in die andere Nebenniere und in die Leber machen würde.

Unerklärt bleibt uns dann immer noch der Weg, auf dem die Tumorzellen in die Leber gelangten.

Der Weg Vena cava, rechtes Herz, Lungenkreislauf usw. ist möglich, aber merkwürdig bleibt, daß andere Lokalisationen des Tumors nicht gefunden wurden.

Wie Tumorzellen in die Vena portarum gelangen sollten, ist nicht einzusehen, wenn wir nicht etwa abnorme Venenverbindungen annehmen wollen, für deren Existenz wir keinen Anhalt haben.

Schließlich spricht gegen direktes Einwachsen von der rechten Nebenniere her das Fehlen von Verwachsungen zwischen dieser und der Leber, die wir doch wohl voraussetzen müßten.

Andererseits können wir nicht leugnen, daß die Zellen des Tumors der linken Nebenniere die Fähigkeiten hätten, in die Leber einzuwachsen, denn sie wachsen infiltrierend zwischen die Zellen der Rinde ein.

Nach diesen Erwägungen können wir den Sektionsbefund wohl folgendermaßen zusammenfassen:

Gleichartige Tumoren beider Nebennieren und der Leber, von denen die Lebertumoren jedenfalls als metastatisch angesehen werden müssen, während über das Verhältnis der beiden Nebennierentumoren zueinander nichts ausgesagt werden kann.

Über den Sektionsbefund bei Tumor Nr. 2 habe ich leider nur soviel in Erfahrung bringen können, daß der Tumor zufällig gefunden wurde bei der Sektion eines Mannes, der unter pyämischen Erscheinungen an eiteriger Coxitis gestorben war.

Von Metastasen ist nichts bekannt.

An dem uns zugesandten Präparat war der Tumor gut faustgroß und zeigte sich aus größeren und kleineren Knoten zusammengesetzt.

Überzogen war er von einer derben, faserigen Kapsel.

Auf dem Schnitt fiel er durch seine Färbung auf.

Die Tumorknoten waren zum Teil dunkelrot oder schwarz, zum Teil von gelber Farbe.

Die Vorbereitung der mikroskopischen Präparate geschah auf dieselbe Art, wie vorhin angegeben.

Schon bei der Betrachtung der Schnittfläche des Tumors war aufgefallen, daß der Tumor nicht eine einheitliche Masse darstellte, sondern aus größeren und kleineren Knoten von verschiedener Farbe sich zusammensetzte. Das tritt auch im mikroskopischen Bilde sehr deutlich heraus. Felder verschiedenen Durchmessers werden durch schmale oder breitere Bindegewebssepten abgeteilt, so daß sie im allgemeinen rundliche Gestalt haben.

Bei schwacher Vergrößerung sehen wir nun, daß die makroskopisch sichtbaren Knoten wieder aus kleineren Unterabteilungen sich aufbauen. Es ist sehr deutlich zu sehen, wie zwei Elemente den Aufbau der Geschwulst wesentlich bestimmen. Das sind erstens die in Form von verschieden gestalteten Feldern angeordneten eigentlichen Tumorzellen. und zweitens Blutgefäße in sehr erheblicher Entwickelung.

Über die letzteren ist wenig zu sagen; sie haben ein weites Lumen. wie man an den Stellen sieht, wo das Blut noch vorhanden ist, und eine dünne Wand, die nach Art der Kapillaren gebildet wird von einer schmalen Zone fibrillären Gewebes, die nach dem Lumen zu einen Belag von glatten Endothelzellen erkennen läßt.

In den nach der Peripherie des Tumors gelegenen, also den wachsenden Teilen, nehmen die Kapillaren noch nicht den großen Raum ein, wie im Zentrum der Geschwulst. Hier wiegen die Zellen im mikroskopischen Bilde bei weitem vor.

Je mehr man sich dem Mittelpunkt der Geschwulst nähert, desto weiter sind die Blutgefäße, desto häufiger findet man auch größere Ansammlungen roter Blutkörperchen, die nicht mehr in Gefäßen liegen, sondern die Tumorzellen auseinandergedrängt haben, — kleine Blutungen innerhalb des Tumors.

Dann findet man Stellen, wo die Menge des Blutes bei weitem überwiegt, wo nur hier und da, wie Inseln in einem See, Reste der Tumorzellverbände liegen geblieben sind, durch gute Kernfärbung anzeigend. daß sie noch genügend ernährt worden sind. Und den Schluß machen Stellen, an denen kein Kern mehr gefärbt, das Bindegewebsfach mit einer krümeligen Masse ausgefüllt ist, in der noch andeutungsweise durch Unterschiede in der Färbung der ehemalige Aufbau aus weiten Blutgefäßen und Zellkomplexen erkannt werden kann. Auch in den bindegewebigen Hüllen finden sich Zeichen von alten ausgedehnten Blutungen. Spindelige und rundliche Zellen sieht man vollgestopft mit Resten roter Blutkörperchen und gelben Pigmentschollen.

Gehen wir nun zur Betrachtung der den Tumor zusammensetzenden Zellen über, so sehen wir, daß man von eigentlichen Zellen nicht gut sprechen kann, denn von Protoplasma, das zu den zahlreichen Kernen etwa gehörte, ist nichts zu finden. Wir sehen Kerne, die in eine Zwischensubstanz eingelagert sind. Untersuchen wir zunächst diese Kerne etwas genauer. Sie sind im allgemeinen rund, ziemlich gleich groß: haben eine deutliche Kernmembran und viel chromatische Substanz, so daß sie

dunkel gefärbt erscheinen (siehe Fig. 3 und 4, Taf. III). Diese Kerne zeigen an sehr vielen Stellen des Tumors eine eigenartige Anordnung. Sie stehen nach Art von Epithelzellen ringförmig um eine zellfreie Fläche herum (Fig. 4, Taf. III). Dies Verhalten fällt schon bei der Betrachtung mit mittleren Vergrößerungen auf als sehr charakteristisch. zeigt sich aber noch viel mehr bei starken Vergrößerungen selbst an den Stellen, an denen man zuerst eine ganz gleichmäßige Verteilung der Kerne wahrzunehmen glaubt. Man hat fast den Eindruck, als ob im Grunde der ganze Tumor aus solchen Rosetten sich aufbaute.

Ich weise z. B. auf Fig. 3 Taf. III hin, die von einer ganz beliebigen Stelle bei Ölimmersion gezeichnet ist. Überall drängt sich so die Anordnung zu Rosetten als für die Geschwulstzellen eigentümlich auf. Von epithelialen Kanälen unterscheiden sich diese Rosetten durchaus dadurch. daß sie kein Lumen haben, sondern daß der von den Kernen umstellte Raum ausgefüllt ist. Gefäße sind im Inneren der Rosetten nicht nachweisbar.

Wir wenden uns nun zu der Zwischensubstanz. Augenscheinlich ist das, was die Rosetten ausfüllt, identisch mit dem, was sich zwischen den Kernen sonst noch findet, — nach seinem Aussehen und nach seinem Verhalten gegen Farbstoffe.

Bei schwachen Vergrößerungen anscheinend eine homogene Masse. löst sich bei Betrachtung mit der Ölimmersion die Zwischensubstanz in ein Gewirr feiner Fäserchen auf, die zu einem dichten Filzwerk verbunden sind. In dieses Filzwerk sind die Kerne einfach eingelagert. Innerhalb der Zwischensubstanz läßt sich eine Abteilung, — etwa von Zellen gegen Zellen — durchaus nicht entdecken.

Die Fig. 3 und 4 geben die Verhältnisse mit genügender Deutlichkeit wieder.

Fig. 4 ist aus einem Abschnitt am Rande des Tumors. Die Kerne sind nicht so gleichmäßig gebaut, wie die älteren, mittleren Tumorpartieen.

Ich lasse dahingestellt, ob es sich um Bilder, die durch die Vorgänge des Wachstums bedingt sind.

Jedenfalls tritt die Rosettenbildung deutlich heraus, ebenso die feinfaserige Struktur der Zwischensubstanz.

Nach diesem Prinzip, aus Kernen mit filzähnlicher Zwischensubstanz. baut sich der ganze Tumor auf.

Es bleiben noch einige Besonderheiten zu besprechen, die sich teils in eigenartiger Anordnung der uns schon bekannten Elemente. teils im Auftreten neuer Gebilde äußern.

An manchen Stellen des Tumors, in der Peripherie, zeigen die Tumorzellen eigenartige Beziehungen zu Blutgefäßen. S. Fig. 5.

Die Tumorzellkerne lassen hier zwischen sich Felder frei, an deren Rand sie reihenweise gestellt sind.

Diese Felder bauen sich aus zwei Bestandteilen auf. Zentral sehen wir oft ein Gefäß vom Bau einer Kapillare, deutlich kenntlich an einer

Auskleidung von Endothelzellen und an der Füllung mit roten Blutkörperchen. Um diese Kapillare herum findet man ein dichtes Filzwerk feiner Fäserchen, in das an der Peripherie des Feldes die runden, dunkelgefärbten Tumorzellkerne eingelagert sind.

Auch hier finden wir kein Protoplasma, das zu den Kernen gehören würde; dagegen feine Fäserchen überall zwischen den Kernen, auch dort, wo diese nicht die eigenartige, epithelähnliche Anordnung zeigen. An denselben Stellen finden sich zwischen den im übrigen gleichmäßig verteilten Kernen Anhäufungen von solchen, zehn und mehr zusammen, — Riesenzellen ähnliche Bildungen.

Diese Kerne unterscheiden sich in ihrem Aussehen durchaus nicht von denen der Umgebung, von Protoplasma ist auch um sie nichts zu finden, sie liegen, ganz wie die übrigen Tumorzellkerne, auch im Filzwerk der Fäserchen. Ich vermute, daß es sich bei beiden eben erwähnten Erscheinungen um Vorgänge des Wachstums handelt, da sie sich in den peripherischen Bezirken des Tumors finden.

Besonderes Interesse beansprucht die folgende Beobachtung.

Nicht an allen untersuchten Stellen des Tumors, aber doch in verschiedenen Teilen fanden sich Gebilde, von denen Figg. 6 bis 10 eine Vorstellung geben sollen. Es sind anscheinend Zellen, deren Kerne durch ihre Größe vor den gewöhnlichen Tumorzellen auffallen. Der Durchmesser beträgt über das Doppelte. Die chromatische Substanz ist etwas spärlicher vorhanden, recht oft tritt ein Nucleolus deutlich heraus (Figg. 6 und 10).

Zu diesen Kernen scheint ein deutlicher Zelleib zu gehören, der sich von dem ihn einschließenden Filzwerk meist deutlich abgrenzt. Die Form dieses Zelleibes ist polygonal mit ausgezogenen oder rundlichen Ecken. Bisweilen scheint ein Fortsatz sich in die Länge zu ziehen (Fig. 7, Taf. III), doch es ist mir nicht gelungen, eine solche Verlängerung weiter zu verfolgen, was bei der Dicke der untersuchten Schnitte (10 bis 15 $\mu$) nicht besonders merkwürdig erscheinen kann. Selbst wenn tatsächlich lange Fortsätze vorhanden wären, so wäre alle Wahrscheinlichkeit gegeben, daß sie nicht gerade in die Schnittrichtung fallen, also abgeschnitten werden. Der zu dem Kern gehörende Zelleib läßt bei genauer Betrachtung mit der Ölimmersion ein feines Faserwerk erkennen, daß an einzelnen Stellen mit dem die Tumorzellen umspinnenden Filzwerk in Zusammenhang steht.

In Fig. 8, Taf. III ist ein Befund abgebildet, den ich verschiedentlich sah. Es ist stets dasselbe Bild; mehrere Kerne liegen in einer der oben erwähnten großen Zellen zusammen und zeigen eine Änderung ihrer Konstruktur derart, daß die chromatische Substanz auch in der Kernmembran in lauter gleichmäßig große Körnchen aufgelöst erscheint. Ich lasse dahingestellt, ob es sich um Veränderungen handelt, die mit der Kernteilung in Beziehung stehen. Ausgebildete Mitosen habe ich nicht gesehen.

Trotzdem kann kein Zweifel bestehen, daß der Tumor durch Vermehrung seiner eigenen Zellen — aus sich heraus —

gewachsen ist. Er ist überall von einer bindegewebigen Kapsel überzogen und gegen die angrenzenden Gebiete abgegrenzt.

In der Kapsel finden sich an einigen Stellen noch Reste von Nebennierenrinde. Der Tumor wuchs aber nicht allein durch Verdrängung der Nachbarschaft. Wir finden vielmehr öfters Blutgefäße in der Kapsel — Kapillaren und auch Venen — vollgestopft mit Tumorzellen, die auch hier stellenweise schon die eigenartige Rosettenstellung erkennen lassen, ein Zeichen, daß die Tumozellen die Fähigkeit hatten, auch losgelöst aus ihrem Verbande auf fremden Boden zu wachsen.

Nach dem bisher dargelegten histologischen Befund erscheint es durchaus berechtigt, beide Tumoren als einer Geschwulstart zugehörig zu betrachten.

Fassen wir die Merkmale kurz zusammen, so sagen wir: Wir haben einen kernreichen Tumor, ohne deutliches Protoplasma, mit einer feinfaserigen Zwischensubstanz, dessen Kerne eine ausgesprochene Neigung zu Rosettenstellung haben.

Hinzufügen könnte man wohl noch, daß beide Tumoren maligner Natur sind, ein Kennzeichen, dem gegenüber den erstgenannten jedoch nur sekundärer Wert zukommt.

An welcher Stelle im System der Geschwülste bringen wir nun diese Tumorart unter? — welcher Herkunft sind die Zellen, aus denen der Tumor sich aufbaut?

Tumoren, welche die oben festgelegten Kennzeichen aufweisen, sind bisher, wie es scheint, weder abgebildet, noch beschrieben worden, jedenfalls aber nicht in der Nebenniere. Über die Herkunft der Tumorzellen wissen wir vorläufig nichts, müssen also versuchen, den Tumor auf Grund seiner anatomischen Merkmale einzureihen.

Der den Aufbau wesentlich und zwar fast allein bestimmende Bestandteil sind jedenfalls zellige Elemente.

Weder das Bindewebe noch die Gefäße haben an dem, was uns als charakteristisch erschien, wesentlichen Anteil.

Daß nun diese Zellen epithelialer Natur seien, ist nicht anzunehmen, denn 1. vermissen wir das Protoplasma, dessen eine Epithelzelle wohl nie entbehrt, und 2., was wichtiger er-

scheint, fehlen die für das Epithel so charakteristischen Zellverbände.

Haben wir dann vielleicht einen sarkomatösen Tumor vor uns?

Dagegen spricht wieder die sehr spärliche Entwicklung von Protoplasma, sowie die eigenartige Zwischensubstanz, die bei Sarkomen nicht vorkommt. Auch die Rosettenformationen passen nicht recht zum Sarkom, da, wie schon bei der mikroskopischen Beschreibung betont wurde, Gefäße in ihnen nicht zu finden sind.

Nun gibt es aber schon im normalen Organismus eine Gewebsart, welche in ihrer Zusammensetzung die gleichen charakteristischen Kennzeichen aufweist, wie das Gewebe unserer beiden Tumoren.

Das Gliagewebe ist gekennzeichnet durch seine rundlichen, chromatinreichen Kerne und das Fehlen von Protoplasma, an dessen Stelle ein Filzwerk feiner Fäserchen tritt.

Die Rosettenbildungen, die wir nach der Häufigkeit ihres Auftretens ebenfalls als charakteristisch ansehen mußten, kommen allerdings im normalen Gliagewebe nicht vor; auch in Geschwülsten aus Gliagewebe sind genau übereinstimmende Gebilde bisher anscheinend nicht beschrieben worden.

Wir kennen jedoch eine ähnliche Bildung in den sogen. Neuroepithelsternen, welche in Geschwülsten aus Zellen des embryonalen Zentralnervensystems gefunden und als Produkte der Zellen, welche normalerweise den Zentralkanal auskleiden, gedeutet werden, wie sie neuerdings besonders von Ribbert beschrieben worden sind.

Der wichtigste Unterschied zwischen den Neuroepithelsternen und den Rosetten ist der, daß die ersteren meist ein Lumen aufweisen, das von hohen, cylindrischen Zellen, die sich gegeneinander abgrenzen lassen, gebildet wird. Ich verweise auf die Abbildung in Ribbert, Geschwulstlehre.

Die Rosetten dagegen haben kein Lumen, auch sind einzelne Zellen nicht abgrenzbar.

Dagegen ist die Ähnlichkeit in der epithelialen Stellung der Kerne gegeben.

Jedenfalls macht es keine besondere Schwierigkeit, diese Rosetten in einem Gliom unterzubringen.

Daß sie andrerseits wieder nicht etwa zufällige Bestandteile des Tumors sind, geht mit Sicherheit aus dem Bau ihrer Kerne und ihrer Zwischensubstanz hervor.

Die in den Figuren 6—10 veranschaulichten Gebilde fordern durch ihre Konfiguration geradezu dazu auf, sie als Ganglienzellen zu deuten.

In der Tat läßt sich nicht leugnen, daß eine gewisse Ähnlichkeit durch die Größe und den Bau des Kerns sowohl als durch die Gestalt des Zelleibes gegeben ist.

Andrerseits aber muß gesagt werden, daß wirkliche Fortsätze, entsprechend dem Achsencylinderfortsatz oder den Dendriten normaler Ganglienzellen nicht gesehen wurden.

Auch der Zelleib zeigt nicht den Bau, den wir an Ganglienzellen zu sehen gewohnt sind, sondern erweist sich als aus Fäserchen aufgebaut.

Nehmen wir nun die Deutung unserer beiden Tumoren als Gliome als die wahrscheinlichste an, so bleibt uns noch zu beantworten die Frage nach dem Ort und der Art der Entstehung, der Histogenese.

In beiden Fällen scheint es mir nicht zweifelhaft, daß wir den Ort der Entstehung suchen müssen im Mark der Nebenniere, denn übereinstimmend finden wir die Rinde der Nebenniere in Resten eingeschlossen in die den Tumor umgebende Kapsel, auseinandergedrängt und zur Atrophie gebracht durch den von innen herauswachsenden Tumor.

Daß nun in der Marksubstanz der Nebenniere Geschwülste aus Zellen des Zentralnervensystems entstehen können, wird verständlich, wenn wir uns erinnern, daß entwicklungsgeschichtlich in die Nebennierenanlage hinein nervöse Zellen vom Rückenmark her wachsen.

Wir werden uns dann vorstellen, — entweder — daß die Loslösung von Zellen der Art aus dem physiologischen Verbande, welche sie zur Tumorbildung befähigte, zu einer Zeit erfolgte, als diese Zellen noch nicht zu Glia- oder Neuroepithelzellen differenziert waren —, oder aber wir nehmen an, daß unrichtigerweise nervöse Zellen mit den Fähigkeiten unserer Tumorzellen, die eigentlich nicht in die Nebennierenanlage hineingehörten, in sie hineingewachsen sind.

Die letztere Hypothese scheint mir aus allgemeinen, entwicklungsgeschichtlichen Gründen die wahrscheinlichere zu sein.

Für einen entwicklungsgeschichtlichen Irrtum im eben besprochenen Sinne ließe sich das doppelseitige Auftreten des Tumors Nr. I ungezwungen verwerten, ganz abgesehen davon, daß der Träger des Tumors bei seinem Tode erst 14 Wochen alt war.

Fassen wir nun die Ergebnisse unserer Untersuchungen und Überlegungen kurz zusammen, so würden wir etwa folgendes sagen:

Wir fanden in zwei Fällen bösartige Geschwülste der Nebenniere von bisher nicht bekanntem, aber übereinstimmendem Bau.

Charakteristische Merkmale sind:

1. der Reichtum an rundlichen, chromatinreichen Kernen;

2. das Fehlen von Protoplasma, welches ersetzt ist durch ein Filzwerk feiner Fäserchen;

3. die Neigung der Kerne zur Rosettenstellung.

Wir konnten nachweisen, — einmal — daß diese Tumoren zu den in Frage kommenden zellreichen Geschwülsten, Karzinom, Sarkom nicht gerechnet werden können, dann aber — daß sie gewisse Merkmale des Baues mit dem Gliagewebe bezw. den Tumoren der Neuroepithelzellen gemeinsam haben.

Daraus glaubten wir uns berechtigt, die Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf einen den Gliomen nahestehenden Tumor zu stellen.

Die Möglichkeit der Entstehung eines solchen Tumors fanden wir gegeben in entwicklungsgeschichtlichen Tatsachen.

## Erklärung der Abbildungen auf Taf. III.

Fig. 1. Aus Tumor Nr. 1 (rechte Nebenniere). Die hellen Räume sind im Präparat z. T. mit Blut gefüllt. Die Rosetten sind deutlich, die Faserung des Zentrums ist angedeutet.

Fig. 2. Schnitt durch die linke Nebenniere (starke Lupenvergrößerung. Zahlreiche Rosetten, die hellen Räume sind auch hier mit Blut

gefüllt, infiltrierendes Wachstum, besonders links (a) a, b Nebennierenrinde.

Fig. 3. Aus Tumor Nr. 2. Beliebige Stelle bei Ölimmersion zeigt die Struktur der Kerne, der Zwischensubstanz. Auch hier Neigung zu rosettenähnlicher Stellung a, b.

Fig. 4. Tumor Nr. 2, typische Rosette bei Ölimmersion. Das Filzwerk der Fasern ist der Deutlichkeit wegen etwas stärker gezeichnet als es wirklich aussieht.

Fig. 5. Tumor Nr. 2. Aus einer Randpartie. Neben den Rosetten Ansammlung mehrerer Kerne a, b, c — ferner Felder mit filzähnlicher Struktur, gefäßführend.

Figg. 6—10. Große, zellige Gebilde aus Tumor Nr. 2. Große Kerne, stellenweise deutliches Kernkörperchen, das Protoplasma feinfaserig, in Fig. 8 oben eine Zelle mit drei Kernen, deren Kernmembran und chromatische Substanz in feine Körnchen aufgelöst erscheint.

---

# VI.

# Beitrag zur Pathogenese der Varicen.

Von

Dr. Walter Kallenberger,

Assistenten am Pathologischen Institut zu Bern.

(Hierzu Taf. IV und 1 Textfigur.)

## I. Varix der Vena saphena sinistra.

Am 21. Januar 1899 wurde dem Institut von der Abteilung Girard ein Varix der Vena saphena übergeben. Er stammte von einem 32jährigen Patienten und lag an der medialen Seite des Kniegelenks. Die Saphena war ober- und unterhalb des Varix thrombosiert.

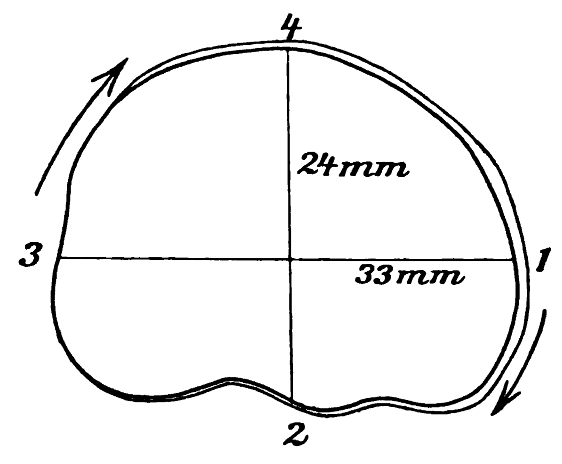
Nach Erhärtung in Spiritus zeigt das Präparat folgendes:

Von dem distalen Teil der Vene ist ein 1,2 cm großes Stück vorhanden, dann folgt ein Tumor, dessen größte Länge ca. 5½ cm, die größte Breite 4½ cm, die größte Dicke 3½ cm beträgt. Von dem proximalen Teil der Vene sind 17 cm vorhanden.

Der Durchmesser am distalen Teil der Vene ist etwas weniger als 3 mm, unmittelbar nach dem Varix 3 mm und wechselt im Verlauf des proximalen Teils zwischen 4,5 und 6 mm.

Die vorhandene Vene ist thrombosiert. Zur mikroskopischen Untersuchung wurden eine 5 mm dicke Scheibe aus der Mitte des Tumors, ferner das distale Ende des Varix mit der einmündenden, ebenso das proximale mit der austretenden Vene, außerdem teils lateral teils quer zur Längsachse der Vene durch den Rest des Varix geführte Stücke, endlich von dem Rest der austretenden Vene 4 Blöcke mit dem Querschnitt der Vene in Celloidin eingebettet.

Wir beschreiben zunächst einen Querschnitt durch die Mitte des Varix, und gehen dabei jeweilen von der am wenigsten veränderten dicksten Stelle aus und verfolgen je die Intima Media und Adventitia




gesondert auf ihrem Weg um die Varixwand im Sinne des Uhrzeigers herum. Zur schnelleren Orientierung ist es zweckmäßig, die Pole und die Längsseiten fortlaufend zu numerieren und die dickste Stelle mit 1 und so fort zu bezeichnen (siehe Textfigur.)

Der Querschnitt hat die Form eines Ovals, die größten Durchmesser sind 33 und 24 mm.

Die Wand hat bei 1 eine Dicke von ca. 1 mm, das adventitielle Gewebe mitgerechnet. Beim Übergang von 1 nach 2 verdünnt sie sich auf 0,216 mm; bei 3, an der dünnsten Stelle ist sie noch 0,12 mm dick, und erreicht bei 4 wieder eine Dicke von $\frac{1}{2}$ mm.

Nach der Elastinfärbung von Weigert erkennt man an der dicksten Stelle der Wand, welche annähernd normal ist, bei Lupenbetrachtung die Elastica interna als schwarzen Streifen der dicht an das Blut des Lumens stößt. Bei mittelstarker Vergrößerung sind 2 bis 3 gleich starke parallel verlaufende gestreckte schwarzblaue Streifen zu erkennen, weiter gegen das Lumen zu ist nichts Deutliches zu sehen. Wir haben hier

annähernd normale Verhältnisse. Das entsprechende mit Hämalaun-Eosin gefärbte Präparat läßt zunächst an dem Thrombus das Endothel, darunter einen bläulichen Streifen erkennen, welcher teils homogen ist, teils der Innenfläche parallel gerichtete Bindegewebsbündel zeigt.

An der mit 2 bezeichneten Längsseite sehen wir an Stelle der Elast. intern. bei schwacher Vergrößerung einen blauen Saum, der nach der dünnsten Stelle hin (3) vielfach Unterbrechungen in der tieferen elastischen Schicht zeigt. Bei starker Vergrößerung erweist sich dieser blaue Saum bedingt durch Spaltung der Elast. int. in 2 Lamellen, von denen die innere an der Innenfläche des Gefäßes, die äußere um 0,025 bis 0,036 mm weiter nach außen liegt. Zwischen den beiden Lamellen finden sich noch sehr viele quer und schräg verlaufende elastische Fasern. Die Vergleichung mit dem HE.-Präparat ergibt an der Innenfläche zunächst dem Thrombus das Endothel, darunter einen diffus bläulich gefärbten Streifen, in welchem sich neben spärlichen meist länglichen der Innenfläche parallel verlaufenden spindeligen Kernen Bindegewebsfasern mit gleichem Verlauf finden.

Im Bereich der dünnsten Partie der Varixwand (3) ist die Elast. intern. vielfach unterbrochen und fehlt an manchen Stellen vollständig. Man sieht an ihrer Stelle sehr feine Fasern nahe dem Thrombus verlaufen, die aus der Media schräg an die Innenfläche des Lumens herantreten. Nahe an der Umbiegungsstelle dieser dünnsten Partie nach der noch übrigen Längsseite (4) wird die Elast. int. wieder deutlich und verläuft dicht an der Innenfläche des Gefäßes. Im HE.-Präparat sieht man hier deutlich das Endothel, welches auch an der dünnsten Stelle der Wand nicht fehlt.

Die Elast. intern. rückt im Bereich von 4 allmählich vom Lumen weg mehr nach außen. Zwischen ihr und dem Lumen liegt eine Schicht von neugebildeter Intima, deren Dicke zwischen 0,06 und 0,09 mm schwankt, das Gewebe hat nur an einigen Stellen wenig zahlreiche elastische Fasern, diese sind in kurzer Längenausdehnung, hie und da auch nur als Punkte sichtbar, viele von ihnen lassen sich bis zur Elast. int. verfolgen und gehen in diese über. Oft fehlen elastische Fasern völlig in der neugebildeten Intima, die gegen die Media fast durchweg von der gut sichtbaren El. intern. getrennt wird. Gegen 1 hin erreicht die letztere wieder die Innenfläche. Bei Vergleichung des mit HE. gefärbten Schnittes erkennt man zunächst am Lumen die Kerne des Endothels darunter einen fast homogenen bläulichen Streifen, welcher bei starker Vergrößerung eine undeutliche, der Innenfläche parallele Faserung zeigt und sehr sparsame in gleicher Richtung gestellte meist spindelförmige Kerne enthält. Der Streifen ist als verdickte Intima zu deuten, er entspricht der Schicht, welche in dem nach Weigert gefärbtem Präparat als blasser Streifen über der Elast. intern. liegt.

Media. Was die elastischen Fasern betrifft, so zeigt die Media bei 1 normale Verhältnisse: vorwiegend parallel zur Gefäßwand verlaufende

elastische Fasern, hie und da auch solche mit schrägem Verlauf. Die Fasern wechseln in der Dicke, man sieht zum Teil dickere, vorwiegend die mit parallelem, zum Teil dünne mit mehr schrägem und senkrechtem Verlauf zur Gefäßwand. Die Vergleichung des Hämalaun-Eosinpräparates ergibt eine starke Zunahme des Bindegewebes namentlich in den inneren Schichten der Media. Unter der Elast. intern. liegt ein diffus bläulicher, kernarmer, fast homogener Bindegewebsstreifen, der bei starker Vergrößerung eine Faserung parallel zur Innenfläche der Wand erkennen läßt. Zwischen den Fasern liegen schmale Reste glatter Muskulatur. In den äußeren Teilen der Media schiebt sich zwischen die Muskelfasern das gleiche blaßblaue Gewebe mit kurzen spindeligen Kernen ein, in Form von netzartig verbundenen Zügen, die von innen nach außen abnehmen und meist parallel zur Innenfläche der Wand gerichtet sind. In den Maschen des Netzes liegen längs getroffene Muskelfasern. Auf der mit 2 bezeichneten Längsseite verdünnt sich die Media entsprechend der Verdünnung der Wand. Die elastischen Fasern sind weniger zahlreich als in der Norm, blaß gefärbt und nur in kurzer Ausdehnung getroffen meist parallel zur Gefäßwand gerichtet. Hie und da taucht eine besser gefärbte Faser auf. Daneben finden sich zahlreiche Trümmer von elastischen Fasern meist in Form von kurzen aufgerollten Fäserchen. Auch hier ist im Hämalaun-Eosinpräparat das Bindegewebe in den inneren Schichten der Media sehr stark vermehrt und bildet hier einen fast homogenen Streifen, in den äußeren Schichten sind noch spärliche Reste glatter Muskulatur durch breite blaßblaue Bindegewebszüge eingeengt als schmale rote Streifen vorhanden, in deren Mitte ein stäbchenförmiger Kern ist. Die Kerne der glatten Muskeln sind an vielen Stellen nicht mehr deutlich, die Fasern haben also gelitten.

Beim Übergang von 2 nach 3 hin nach der dünnsten Stelle zu, finden sich in der ganzen Media abwechselnd rote und blaue Bänder von derselben Breite, von denen die roten offenbar glatten Muskeln entsprechen, was auch durch die Form der hie und da vorhandenen Kerne bestätigt wird. In den äußeren Schichten gegen die Elastica externa hin liegen regellos meist parallel zur Innenwand des Gefäßes verlaufende bald rundliche bald spindelige Kerne.

Bei 3, wo die Wand am dünnsten ist, laufen wie schon bei der Schilderung der Intima erwähnt wurde, an vielen Orten aus der Media feine elastische Fasern zahlreicher und dichter als normal auf die Innenfläche des Lumens zu; in den mittleren Schichten der Media sind sehr wenig elastische Fasern, bei starker Vergrößerung ziehen 2 bis 3 Fasern gleich weit voneinander entfernt, mit vielfachen Unterbrechungen um die Wand. Ferner biegen viele Fasern von der äußeren Schichte der Media in die Elast. extern. ein.

Im Hämalaun-Eosinpräparat liegt unter der Elast. intern. ein diffus blau gefärbter kernarmer Bindegewebsstreifen; der in den äußeren Schichten der Media in circulär verlaufenden Bändern angeordnet ist. Nach van

Gieson färbt sich die ganze Media leuchtend rot, Kerne von glatter Muskulatur sind nicht mehr vorhanden, dieselbe ist hier vollständig durch Bindegewebe verdrängt worden.

Im Bereich der mit 4 bezeichneten Längsseite werden mit der zunehmenden Dicke der Media auch deren elastische Fasern zahlreicher. In der Nähe der dunnsten Stelle sind sie sehr spärlich und liegen nahe bei der Elast. intern. und extern., während die Mitte der Media annähernd frei von elastischen Fasern bleibt, ganz wie an der dünnsten Stelle selbst, doch ist dieser elastinfreie Streifen hier erheblich breiter. In der Mitte dieser Längsseite sind die elastischen Fasern zahlreicher, leicht gewellt, meist nur in kurzer Ausdehnung getroffen. Sie verlaufen vorwiegend parallel, selten schräg zur Gefäßwand.

Bald nach der größten Ausdehnung der Konvexität sind eine Strecke weit keine elastische Fasern in der Media zu sehen gegen 1 (den Ausgangspunkt) hin werden sie wieder deutlich und verlaufen teils quer, teils längs teils schräg.

Im Hämalaun-Eosinpräparat liegen an dem dünnen Ende dieses Wandabschnittes dieselben fast homogenen Bindegewebsbänder, die oben beschrieben wurden, an deren Rand ist hier und da ein kurzspindeliger Kern sichtbar, während glatte Muskelfasern fehlen. Gegen die größte Konvexität hin ist an einer beschränkten Stelle eine stärkere Ansammlung von Leukocyten in den inneren Schichten der Media.

Näher nach 1 hin liegen zahlreiche kurzspindlige, zur Gefäßwand parallel gerichtete Kerne in einem nach van Gieson sich rot färbenden Gewebe, sie stellen also offenbar Bindegewebskerne dar, Kerne von glatten Muskeln sind nicht sichtbar.

Je mehr wir uns dem mit 1 bezeichneten Punkte nähern, desto deutlicher treten die glatten Muskelfasern wieder hervor. Anfangs liegen sie vereinzelt zwischen homogenen Bindegewebsstreifen, allmählich bilden sie schmale Bündel, welche zwischen dem verdickten Bindegewebe liegen.

### Elastica externa und Adventitia.

Bei 1 besteht die Elást. extern. aus kaum gewellten, dicken, parallel zur Gefäßwand verlaufenden Lamellen und Fasern, welche durch einige dünne Fasern verbunden sind. In der Adventitia finden sich um die Gefäße und im Fettgewebe reichlich elastische Fasern, welche, wenn man sich von dem Ausgangspunkt nach beiden Seiten hin entfernt, rasch der Elast. extern. sich nähern, ja völlig verschwinden. Die Adventitia besteht aus fibrillärem kernarmem Bindegewebe mit einigen quer getroffenen Kapillaren.

Im weiteren Verlauf (bei 2) wird die Elast. extern. schmal und zusammengepreßt. Die meisten Lamellen und Fasern sind nur in kurzer Ausdehnung getroffen, eine oder zwei lassen sich über eine größere Strecke weit verfolgen, gegen den Höhepunkt der Konvexität hin sind auch diese letzteren hie und da unterbrochen. An solchen Stellen liegen feinste,

blaß gefärbte Fasern in regellosem Verlauf, zum Teil parallel zur Innenwand des Gefäßes, zum Teil mehr schräg oder senkrecht zu dieser gerichtet.

Nicht weit davon wird die Elast. extern. bedeutend verbreitert, namentlich von der Media her nimmt sie parallel und leicht schräg zur Gefäßwand gerichtete, kurze Lamellen und Fasern auf. An der Umbiegungsstelle gegen 3, den dünnsten Teil des Varix hin, besteht die Elast. extern. aus 4 bis 5 gleich dünnen parallel verlaufenden Fasern und Lamellen, zwischen denen hie und da quer getroffene Fasern liegen. Der Hämalaun-Eosinschnitt zeigt meist längs seltener quer getroffene Bindegewebsfibrillen, zwischen denen namentlich gegen die Konvexität hin zahlreiche kurzspindelige, parallel zur Gefäßwand gerichtete Bindegewebskerne und wenig Lymphocyten liegen. Bei 3, an der dünnsten Stelle der Wand wird die Elast. extern. bis zur größten Verdünnung der Varixwand immer undeutlicher, nach dieser Verdünnung ist sie als schwach gefärbter Streifen sichtbar. Zwei etwas dickere und besser gefärbte Fasern lassen sich eine Strecke weit verfolgen, nach außen von und parallel zu ihnen laufen mehrere feine Fasern, die meist nur auf kurze Strecken sichtbar wie punktiert erscheinen.

Auch die elastischen Fasern der Adventitia die hier gut erhalten ist, sind häufig unterbrochen und zwar besonders die schmalen Fasern.

Nach einer weiteren Strecke wird die Elast. extern. deutlicher und zeigt neben dickeren Fasern auch zahlreiche schmale blasser gefärbte, die quer und schräg getroffen sind.

Nach außen von der Elast. extern. liegen in dem streifigen Bindegewebe der Adventitia sehr zahlreiche meist kurzspindelige Kerne, ferner weniger reichliche Lymphocyten, vereinzelte Blutkapillaren. An vielen Stellen ist die Adventitia abgehoben oder fehlt völlig. Besonders stark wird die Kernanhäufung beim Übergang von der dünnsten Wandpartie nach der mit 4 bezeichneten Längsseite, hier finden sich zahlreiche Leukocyten, Lymphocyten und Zellen mit bläschenförmigem Kerne.

Im Bereich von 4 ist die Elast. extern, ein blauer, ziemlich dicker Streifen in dessen Mitte eine oder zwei Fasern oder feinere Lamellen eine Strecke weit gut verfolgt werden können, diese haben zu beiden Seiten dünnere schräg und quer getroffene Fasern aus Media und Adventitia.

Gegen die Höhe der Konvexität hin wird die Elast. extern. durch ziemlich starke elastische Fasern auf eine geringe Strecke hin verdickt, jenseits der Mitte der Längsseite verdünnt sie sich beträchtlich, wobei gleichzeitig die Adventitia verschwindet. Nachher bleibt die Elast. extern. eine Strecke weit schmal und besteht aus kurzen dünnen teils längs, teils quer getroffenen Lamellen und Fasern.

In der Adventitia liegen sehr zahlreiche kurzspindelige Kerne, meist parallel zur Gefäßwand gerichtet, neben Lymphocyten und spärlichen Leukocyten.

An den dünnen Stellen der Wand (2, 3, 4) liegt in der Adventitia in wechselnder Menge meist freies, seltener an Zellen gebundenes Blutpigment.

Ferner gebe ich eine Beschreibung der Eintrittsstelle der Vene in den Varix.

Das zuführende distale Stück, 10 mm lang, ist in den Schnitten, wie aus dem Verlauf der Muskeln in der Media und dem Verhalten der Intima hervorgeht, leicht schräg getroffen.

Nach der Weigertschen Elastinfärbung tritt in Längsschnitten, welche durch die Mitte des Lumens geführt wurden, die Elast. intim. deutlich hervor.

Distalwärts erscheint sie an manchen Stellen etwas dicker, vielleicht nur infolge davon, daß sie etwas schräg getroffen ist. Sie besteht aus teils dickeren, teils dünneren geradlinigen Fasern und schmalen Lamellen, welche gegen die Umbiegungsstelle hin einen gekräuselten Verlauf annehmen. Ähnlich wie die Elast. intern. erscheint die Intima selbst distalwärts, wohl nur infolge des Schrägschnittes, etwas verdickt. An der Umschlagstelle ist sie 0,036 mm dick und besteht aus kernarmem, undeutlich fibrillär gebautem Bindegewebe. Die vorhandenen Zellkerne sind meist längsoval, bläschenförmig, daneben finden sich spärliche Lymphocyten und an ganz vereinzelten Stellen meist quer getroffene, glatte Muskelzellen. An der Umschlagstelle selbst besteht die Intima nur noch aus ganz spärlichen, im van Gieson-Schnitt rot gefärbten, kurzen, meist dünnen Fasern und Pünktchen.

In mehr tangential durch das Lumen der zuführenden Vene getroffenen Schnitten ist die Intima samt Elast. intim. in dem distalen Teile ganz erheblich verdickt dadurch, daß die Elast. int. in 2 Lamellen sich spaltet, und zwischen beiden sich Bindegewebe mit zahlreichen, meist schräg zur Längsachse des Gefäßes gerichteten, feinen elastischen Fasern einschiebt.

Gegen die Umbiegungsstelle hin nähern sich die beiden elastischen Lamellen einander und vereinigen sich schließlich wieder, an der Umbiegung selbst zeigt die Elast. intim. vielfach Unterbrechungen.

Die innersten Lamellen brechen plötzlich scharf ab, in ihrer Fortsetzung und nach außen von denselben finden sich nur vereinzelte Klümpchen von elastischem Gewebe, hier und da auch eine mehr oder weniger deutlich fragmentierte Faser und feinste, ebenfalls vielfach unterbrochene, in Lamellen und Fasern geteilte Reste größerer Lamellen. Auf diese Unterbrechung folgt eine starke Anhäufung von elastischem Gewebe in Form eines dunkel gefärbten, dichten, keulenförmigen Klumpens. Solche Unterbrechungen wiederholen sich einige Male bis zur Umbiegungsstelle in den Varix.

Auf der gegenüberliegenden Seite der Wand zeigt die Intima und die Elast. intern. bis zu dem der Umschlagstelle entsprechenden Punkt dasselbe Verhalten, wie es für die distalen Partien des Venenstückes beschrieben worden ist für Schnitte, welche durch die Mitte des Lumens der zuführenden Vene gefallen sind.

Ein Endothel ist nur kurz vor der Umschlagstelle in Form von rundlichen, vielfach von der Unterlage abgehobenen Zellen mit rundlichem, bläschenförmigem Kerne zu erkennen. An allen übrigen Stellen liegt der Intima in wechselnder Dicke ein zellreiches Gewebe dicht auf, das namentlich gegen den distalen Teil sehr mächtig ist, und eine Dicke bis zu 0,38 mm erreicht.

Diese zellreiche Partie, in welche an vielen Stellen die Bindegewebsfibrillen der Intima deutlich umbiegen, besteht aus langen Spindelzellen mit meist ziemlich großem, längsovalem Kerne, deutlicher Kernmembran und unregelmäßig zerstreutem Chromatin, und aus einer feinfibrillären, hier und da mehr homogenen Grundsubstanz. Dazwischen liegen meist spärliche Lymphocyten, Leukocyten, und hier und da auch mehrkernige mit eosinophilen Granula versehene Leukocyten. In die Blutmassen, welche das Lumen ausfüllen, sendet dieses kernreiche Gewebe in die nächste Umgebung reichliche, vielfach netzartig zusammenhängende Sprossen. Es ist also als ein Zeichen einer Organisation des Thrombus anzusehen, welcher die Vene ausfüllt.

Die Media ist in dem ganzen distalen Teil der Vene $\frac{3}{4}$ mm dick, verdünnt sich bis an die Umschlagstelle ca. bis auf $\frac{1}{2}$ mm, ist aber im Vergleich zu einer Kontrollvene, deren Media 0,24 mm dick ist, und noch mehr nach Kölliker-Ebner, der für die Dicke der Media der Vena saphena magna 0,158 mm angibt, auch an der dünnsten Stelle immer noch verdickt. Sie zerfällt durch zahlreiche, netzförmig verbundene, schmale, elastische Fasern und Bindegewebsbündel in länglich-rundliche, $\frac{1}{6}$ bis $\frac{1}{2}$ mm große Felder glatter, meist schräg getroffener Muskelfasern. Diese Septen sind im Vergleich zu der normalen Media sehr reich an großen ovalen, bläschenförmigen Kernen und an diffus zerstreuten Lymphocyten, sowie auch an vereinzelten Leukocyten. Ferner finden sich vereinzelt Blutkapillaren mit etwas gequollenem Endothel und roten Blutkörpern.

Gegen die Umschlagstelle hin verdicken sich trotz der Verdünnung der Media die bindegewebigen Septa stark und verdrängen die Muskelfasern immer mehr.

An dieser Stelle verlieren die elastischen Fasern vielfach ihren netzartigen Zusammenhang und verlaufen isoliert, in den inneren Schichten parallel der Längsachse des Gefäßes, in den äußeren laufen sie zum Teil gegen den Winkel an der Umbiegungsstelle zu. Sie liegen hier dicht beieinander, wohl nur infolge der Verdünnung der Media und manche, namentlich die dickeren Fasern erscheinen wie zusammengeschnurrt.

An der Umschlagstelle selbst ist die Media nur $\frac{1}{4}$ mm dick und besteht aus dicken Bindegewebebsbündeln, zwischen denen sich die gleichen, ovalen bläschenförmigen Kerne und Lymphocyten finden, welche oben beschrieben worden sind. Die glatten Muskelfasern fehlen fast vollständig, nur hier und da sieht man zwischen den Bindegewebsbündeln einen bald rundlichen, bald länglichen Kern, der sich beim Schrauben weit in die

Tiefe verfolgen läßt, von einem hellen nach van Gieson gelb gefärbten Hof umgeben, wohl der Durchschnitt durch eine glatte Muskelfaser.

Auf der gegenüberliegenden Seite der Venenwand ist die Media nicht verändert, sie behält die Zusammensetzung, welche früher beschrieben wurde.

Die Elastica externa zeigt in dem distalen Teil des zuführenden Venenstückes im wesentlichen vollkommen normale Verhältnisse, sie stellt ein System von mehr oder minder parallel verlaufenden Lamellen und Fasern dar, die durch kleinere, schräg verlaufende Lamellen und Fasern miteinander verbunden sind. Etwa 3 mm vor der Umschlagstelle tritt, wie schon bei Lupenvergrößerung sehr schön erkennbar ist, ein starker Schwund in der Elast. extern. ein, An Stelle des Lamellen- und Fasersystems sieht man nur noch vereinzelte dünnere, im großen und ganzen in gleichem Sinne weiter verlaufende, vielfach etwas stark geschlängelte Lamellen und Fäserchen, die gegen die Umschlagstelle hin an circumscripter Stelle wieder in größeren Klumpen auftreten. Die einzelnen Fasern und Lamellen sind in diesem Bezirk auffallend kurz, vielfach wie abgeschnitten. Man erhält also völlig den Eindruck, daß die Fasern hier durchrissen sind, ganz ebenso wie in der Intima.

Die Adventitia selbst besteht aus kernarmem Bindegewebe. An der Stelle des Defektes der Elast. extern. sieht man in der nächsten Umgebung auf die Adventitia und zum Teil auch auf die Media übergreifend starke Ansammlung von Lymphocyten, die meist perivasculär um die Vasa vasorum angeordnet sind, und vielfach teils freies, teils in Zellen eingeschlossenes Blutpigment, außerdem einige eosinophile Zellen. Die weitere Umgebung der Vene besteht aus Fettgewebe.

Im Winkel der Umbiegungsstelle hört in den lateral durchs Lumen der Vene geführten Schnitten die Elast. extern. scharf auf, sie ist wie abgeschnitten, nur spärliche feine Fasern gehen weiter auf die Wand des Varix über.

In den Längsschnitten, welche durch die Mitte des Lumens der Vene und des Varix geführt wurden, sind hier auf eine 1 mm lange Strecke die elastischen Fasern und Lamellen in einen bis 0,1 mm dicken, an beiden Enden scharf aufhörenden Knäuel zusammengeschnurrt. Meist wirr durcheinander geflochten, zeigen sie hier und da noch eine zur Wandinnenfläche parallele Richtung und gehen eine ganz kurze Strecke auf die Wand des Varix über. Zwischen ihnen liegen spärliche Zellen der gleichen Art, wie wir sie weiter oben beschrieben haben. Ferner spärliche Gefäße, meist Übergangsgefäße.

Die Elast. extern. und Adventitia der gegenüberliegenden Seite der Venenwand zeigen im wesentlichen normale Verhältnisse, außer einer zunehmenden Lymphocytenanhäufung gegen die Verdünnung hin, welch letztere an derselben Stelle erfolgt, wie diejenige der Media.

Wir kommen nun zum eigentlichen Varix selbst und beginnen mit der Schilderung der Intima direkt an der Umschlagstelle.

Die Elast. intim. ist als distinktes, schon bei Lupenvergrößerung vortretendes Lamellen- und Fasersystem nur in der nächsten Umgebung der Umschlagstelle erkennbar, aber nur noch in Form einzelner kümmerlicher Reste, die direkt hinter der Umschlagstelle gelegen, eine Länge von $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ mm haben. Sie bestehen aus scharf aufhörenden, vorwiegend parallel zur Wand gerichteten, kurzen, ziemlich dicken, elastischen Fasern. Eine ganz ähnliche Stelle befindet sich 2 mm vom Eingang in den Varix entfernt. In der nächsten Umgebung dieser Herde ist die Elast. intim. noch in Form eines dünnen, aber ziemlich kompakten Streifens erkennbar, der aus meist schräg getroffenen feinen Fasern und Lamellen besteht.

Der Intima aufgelagert ist 4,5 mm von der Umbiegungsstelle entfernt eine Partie mit zahlreichen, zum Lumen senkrecht gerichteten, neugebildeten elastischen Fasern. Nach dieser Verdickung verschwindet eine distinkte Elast. intim. vollkommen, man sieht in der Intima nur noch feine, meist schräg getroffene, kurze Fasern. Die Dicke der Intima beträgt an der Umschlagstelle 0,024 mm, an der erwähnten Verdickung 0,36 mm und in der Mitte des Wandabschnittes 0,036 mm. Sie besteht, wie aus dem Hämalaun-Eosinpräparat hervorgeht, aus kernarmem, undeutlich streifigem Bindegewebe, die Kerne sind vorwiegend parallel zur Innenfläche gerichtet und manchmal ähnlich denjenigen von glatten Muskelfasern, daneben finden sich spärliche Lymphocyten und Leukocyten. Das der Intima der zuführenden Vene aufliegende zellreiche Gewebe setzt sich auf die Intima der Sackwand noch $2\frac{1}{2}$ mm weit fort. Mehr gegen die Mitte des Varix zu, nachdem das zellreiche Gewebe verschwunden ist, läßt sich das Endothel wieder nachweisen.

Die Media verdünnt sich rasch, entsprechend der Ausdehnung des Sackes. Am Eingang ist sie 0,18 mm dick, nicht weit davon verdickt sie sich auf 0,3 mm, unter der erwähnten Verdickung der Intima auf 0,42 mm; von hier an verdünnt sie sich (allerdings bleiben noch einzelne dickere Stellen) bis auf 0,06 mm. Die glatten Muskelfasern sind meist schräg getroffen, nahe beim Eingang werden ihre Bündel auseinandergedrängt durch reichliche zellige Herde von derselben Art, wie in der Media der zuführenden Vene. Die bindegewebigen Septa zwischen den Muskelfasern werden gegen die Mitte des Varix hin immer dicker und engen die Fasern mehr und mehr ein, an manchen Stellen fehlen die glatten Muskelfasern vollständig. Meist ist das Bild derart, daß durch einen breiten Bindegewebsring ein rundliches Feld abgegrenzt wird, in welchem spärliche, quer oder schräg getroffene Muskelfasern, oft ohne Kerne, durch dicke bindegewebige Septen umschlossen werden. An ganz vereinzelten Stellen sieht man eine homogene, bei van Gieson rote Masse, mit schmalen, senkrecht zur Wand gerichteten Spalten.

Die elastischen Fasern sind am Eingang des Varix nur als feine, meist schräg oder senkrecht zur Wand verlaufende, kurze Fasern zu erkennen, gegen die Mitte des Varix hin werden sie sehr spärlich, fehlen aber nirgends vollkommen.

soweit vorhanden, 0,018 mm dick, am Ende des Schnittes gegen die Mitte des Varix hin erreicht sie wieder die Dicke, die sie vor dem aneurysmatischen Sack besessen hat. Die elastischen Elemente sind kurz, sehr fein, senkrecht, schräg und parallel zur Wand gerichtet, die glatten Muskelfasern, die meist quer oder schräg getroffen sind, sind vielfach ohne Kerne, fast völlig von den stark verdickten bindegewebigen Septen verdrängt, ganz ähnlich wie in der gegenüberliegenden Wand des Varix. An der gleichen Stelle, wo nur in den mehr tangential getroffenen Schnitten das zellreiche Organisationsgewebe die Intima vielfach durchbricht, fehlt die Media in allen Schichten des Blockes völlig. Sie beginnt erst wieder da, wo, wie früher erwähnt, die Elastica intimae wieder deutlich wird. Hier sind, ganz ähnlich wie an der Umbiegungsstelle auf der anderen Seite der Varixwand die glatten Muskelfasern von dicken Bindegewebsfibrillen zum Teil vollständig verdrängt, zum Teil sehr stark eingeengt. Weiter gegen das Ende des Schnittes zu werden diese Bindegewebssepten schmäler, die glatten Muskelfasern breiter. Daneben finden sich im ganzen Verlauf der Media auch hier dieselben früher beschriebenen zelligen Herde.

Die Elastica externa ist nach dem Übergang der Vene in den Varix in ähnlicher Weise verändert wie die Elast. intim. und zwar tritt auch hier an die Stelle eines distinkten Lamellen- und Fasernsystems mehr ein lockerer Streifen vorzugsweise aus Fasern, seltener aus feinen Lamellen bestehend, die im großen und ganzen schräg zur Wand verlaufen. Beim Eingang in den circumscripten Sack verjüngt sie sich rasch und ist in ihrem Verlauf um diesen Sack nur aus feinen dünnen, parallel und schräg zur Wand gerichteten, in kurzer Ausdehnung getroffenen Fasern zusammengesetzt. Gegen das Ende des circumscripten Sackes hin treten die schmalen Lamellen und Fasern an einer Stelle deutlich hervor; eine losgerissene Lamelle liegt hier senkrecht zur Wand. Unmittelbar darauf sind die elastischen Lamellen gegen den aneurysmatischen Sack zu unterbrochen, besonders deutlich tritt dies in den oberflächlichen, mehr tangential geführten Schnitten hervor. In dem Winkel zwischen dem aneurysmatischen Sack und der fortlaufenden Varixwand ist die Elast. extern. ähnlich, wenn auch nicht so stark, zu einem Klumpen zusammengerollt, wie an der Umbiegungsstelle auf der gegenüberliegenden Varixwand. Bis zum Ende des Schnittes sind die Fasern und Lamellen der Elast. extern. häufig plötzlich unterbrochen. Die Adventitia besteht aus kernarmem, fibrillärem Bindegewebe mit den mehrfach beschriebenen eingelagerten zelligen Herden; ebenso zeigt das periadventitielle Gewebe reichliche Lymphocytenanhäufung. In dem mehrfach erwähnten Winkel liegen einige prall gefüllte Gefäße, Venen und Arterien mit perivasculärer Lymphocyteninfiltration, daneben zerstreut dieselben Zellen wie in den mehrfach erwähnten zelligen Herden teils zwischen den Lamellen und Fasern der Elast. extern., teils in der Adventitia; dieselben stehen in den oberflächlichen, mehr tangential gefallenen Schnitten mit dem zellreichen Organisationsgewebe, das die Intima hier durchbricht, in Verbindung. Die

Bindegewebsfibrillen im periadventitiellen Gewebe sind hier verdichtet und verdickt, gegen das Ende des Schnittes tritt Fettgewebe an ihre Stelle.

Die Zusammensetzung der Wand bleibt im ganzen Umfang des Varix dieselbe. Von Interesse ist jetzt noch das Verhalten der Wand an der Ausmündungsstelle des Varix in die Vene und des proximalen Teiles derselben.

Der Teil der Varixwand, welcher in die abführende Vene übergeht, zeigt im Vergleich zu denjenigen, in welchen der distale Teil der Vene umbiegt, begreiflicherweise keinen wesentlichen Unterschied.

Bei der Weigertschen Elastinfärbung sind am Beginn des Schnittes auch hier in der Intima nur zahlreiche sehr feine, kurze, schräg parallel und senkrecht zur Wand gerichtete Fasern sichtbar. Erst 0,48 mm vor der Umbiegungsstelle liegt die Elast. intim. als stark gekreuselte, scharf abgerissene Lamelle deutlich vor. An der Umbiegungsstelle selbst gehen feine schräg verlaufende Fasern in die elastischen Elemente der Klappe über. Die Intima selbst ist im Vergleich zum distalen Teil des Varix, in welchem die Vene einmündet, ganz wenig verdickt (0,06 gegenüber 0.036 mm).

In der Media treten ganz analog dem distalen Teil des Varix erst kurz vor der Umbiegungsstelle deutliche, in Felder getrennte glatte Muskeln auf, im größten Teil der Wand sind sie durch dicke bindegewebige Septen fast vollständig verdrängt, in welchen zahlreiche zellige Herde liegen.

Die Elast. extern. und Adventitia gleichen vollkommen denjenigen am Eingang in den Varix. Auch hier tritt 2 mm vor der Ausmündung der proximalen Vene ein starker Schwund der elastischen Lamellen und Fasern ein, im Winkel der Umbiegung selbst sind die elastischen Elemente ähnlich zusammengedrängt wie am Eingang in den Varix. Entsprechend diesem Schwund der elastischen Elemente findet sich in der Adventitia eine mäßige perivasculäre Lymphocytenanhäufung.

Das abführende Stück der Vene hat eine Länge von 17 cm, 2,3 cm davon wurden in Verbindung mit dem Varix auf Längsschnitten, der Rest auf Querschnitten untersucht. Es zeigt bei dem Übergang des Varix in die Vene eine Klappe, deren Segel an die Venenwand angedrückt sind, derart, daß ihre elastischen Lamellen gegen den Strom hin stehen. Die Klappe ist an ihrem freien Ende durch zellreiches Gewebe mit der Intima des abführenden Stückes in beträchtlicher Ausdehnung verwachsen. Im Bereich des Klappensinus ist die Elast. intim. der Venenwand sehr dünn, sie setzt sich aus wenigen, vorwiegend quer, seltener längs getroffenen, kurzen, hier und da etwas gekörnten Fasern und feinen Lamellen zusammen. Vom Ende der angelegten Klappe an nimmt die Elast. intim der Vene allmählich an Dicke zu und das Bild gleicht vollkommen demjenigen, das wir bei dem zuführenden Stück genauer gegeben haben.

Die Intima hat eine mittlere Dicke von 0,12 mm, im Bereich der Klappe ist sie auf den 10. Teil verdünnt und besteht aus einer fast homogenen Grundsubstanz mit zahlreichen Zellen der mehrfach erwähnten Arten.

Ein wesentlicher Unterschied gegenüber der Intima des zuführenden Venenstückes mit Ausnahme der dort vorhandenen Unterbrechungen der Elast. intim. ist nicht vorhanden. Die Media ist an der Umbiegungsstelle etwa 0,12—0,15 mm dick, verdickt sich rasch nach dem Ende der Klappen auf 0,67 mm und hat am Ende des Schnittes eine Dicke von 0,48 mm, erreicht damit wieder die Dicke, welche die zuführende Vene an der Umschlagstelle in den Varix hat. In ihrer Zusammensetzung gleicht sie völlig der letzteren, sie unterscheidet sich nur durch eine beträchtlichere Ausdehnung der zelligen Partien der Septa in dem proximalen Teil des abführenden Stückes.

Die Elastica externa zeigt im wesentlichen normale Verhältnisse, abgesehen von einer etwas spärlichen Entwicklung des Lamellen- und Fasersystems in den proximalen Teilen.

Auch die Adventitia und das periadventitielle Gewebe zeigen ein dem zuführenden Stück ganz ähnliches Verhalten.

Das Lumen des abführenden Venenstückes ist in toto thrombosiert, Endothel ist nur an umschriebener Stelle nachweisbar, bald nachdem die Klappe verschwunden ist.

Schnitte durch den übrigen Teil des varicösen Sackes, welche zum Teil lateral durch die Wand, zum Teil quer zur Längsachse der Vene geführt wurden, zeigen im großen und ganzen dasselbe Bild, wie es für die Mitte des Varix beschrieben worden ist.

Der proximale Teil der Vene wurde, wie schon erwähnt, zum Teil in Querschnitten, zum Teil in Längsschnitten untersucht, welch letztere bei dem proximalen Teil des Varix beschrieben wurden. Wir haben jetzt die Querschnitte kurz zu schildern: sie zeigen zunächst vollkommen gleichen Bau, wie er für die peripheren Partien des abführenden Stückes näher beschrieben worden ist. Auch hier an circumscripten Stellen eine aus den gleichen Elementen wie oben bestehende Intimaverdickung; eine dicke, von reichlich Lymphocyten und Spindelzellen durchsetzte Media und eine ebenfalls von den gleichen Herden mehr oder weniger durchsetzte Adventitia. Das Lumen der Vene ist zum großen Teil von Thrombusmassen verstopft, die an vielen Stellen durch zell- und gefäßreiches Bindegewebe von der Wand aus organisiert wird.

Im weiter vom Varix entfernt gelegenen Schnitten sieht man ebenfalls noch eine circumscripte Verdickung der Intima, die Media hat an Mächtigkeit etwas abgenommen, die zelligen Herde in ihr sind viel spärlicher geworden, ebenso in der Adventitia. Die Thrombusmassen sind ebenfalls nicht mehr im Lumen nachweisbar, und das den Thrombus organisierende Gewebe ist meist nur noch als ganz schmaler Saum nachweisbar, der der Intima dicht aufgelagert ist.

Eine kurze Zusammenfassung über den Befund an den Schnitten durch die Mitte des Varix (Fig. 1 und 2, Taf. IV), ergibt folgendes: An der dicksten Stelle ist die Intima normal,

sie besteht also nur aus Elast. intern., einer dünnen Bindegewebsschicht und dem Endothel. Nach der dünnsten Stelle hin wird die Intima teils dadurch, daß sich die Elast. intern. spaltet, und zwischen den beiden Lamellen Bindegewebe sich einlagert (an der mit 2 bezeichneten Längsseite), teils durch Auflagerung des Bindegewebes auf die Elast. intern. (an der mit 4 bezeichneten Seite), zuerst dicker, um dann wieder abzunehmen, und an der dünnsten Stelle ist von der Intima nur noch das Endothel übrig.

Die größten Veränderungen erleidet die Media: die verschiedene Dicke der ganzen Wand beruht wesentlich nur auf der verschiedenen Dicke der Media. Sie nimmt gleichmäßig nach den dünnen Stellen hin ab und erreicht an der dünnsten Partie kaum $\frac{1}{10}$ der Dicke an der gegenüberliegenden Seite der Wand. Dabei ist auch ihre Zusammensetzung sehr wesentlich verändert. Schon an der dicksten Stelle finden wir zwischen den Muskelfasern Züge von kernarmem Bindegewebe, die mit der zunehmenden Wandverdünnung immer mehr hervortreten, so daß in der inneren Hälfte der Media ein fast homogener Bindegewebsstreifen entsteht, in dessen Lücken spärliche Reste glatter Muskulatur sich finden. In der dünnsten Wandhälfte besteht die ganze Media aus Bindegewebsbündeln, glatte Muskeln fehlen. Die elastischen Fasern sind in dem dicken Teile der Wand normal, nehmen in den dünnen Wandteilen ab und sind in der dünnsten Hälfte sehr spärlich, doch fehlen sie niemals völlig.

Die Elast. extern. zeigt in dem dicken Teil der Wand keine Veränderung, sie wird entsprechend der Veränderung der Wand schmal und ist an der dünnsten Stelle unterbrochen.

In der Adventitia liegen im ganzen Umfang der Wand zahlreiche Bindegewebskerne, Lymphocyten, seltener Leukocyten, an manchen Stellen Blutpigment.

Eine ähnliche Zusammenfassung der Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung des distalen und proximalen Teiles des Varix je mit dem angrenzenden Venenstück ergibt folgendes:

a) In beiden Venenstücken wird die Elast. intern. gegen den Varix hin dünn. An der Umbiegung selbst treten in dem distalen Venenstück vielfach kleine Lücken und zwischen diesen

knäuelförmige Verdickungen auf; in dem proximalen Teil liegt eine Klappe der Venenwand an, in dem Bereich der Klappe ist die Elast. intern. der Vene schwach entwickelt. Mit der Elast. intern. verdünnt sich die Intima und besteht an der Umbiegung selbst nur noch aus ganz wenig bindegewebigen Fasern.

In der Media beider Venenstücke sind die bindegewebigen Septen auf Kosten der glatten Muskelfasern stark verbreitert, in ihnen liegen zahlreiche zellige Herde, die Dicke der Media bleibt im allgemeinen dieselbe.

Die Elast. extern. ist im distalen Venenstück 3 mm vor der Umbiegungsstelle scharf unterbrochen, nur feine Fasern gehen in der alten Richtung weiter. In der Adventitia liegen an dieser Stelle ziemlich zahlreiche Gefäße mit perivasculärer Anhäufung von Lymphocyten und Zellen mit hellem, bläschenförmigem Kerne, vereinzelten Leukocyten, spärlichen losinophilen Zellen, ferner Blutpigment, das teils frei, teils an Zellen gebunden ist.

Die Elast. extern. des proximalen Venenstückes ist an der Umbiegungsstelle stark zusammengepreßt.

b) Die Wand des Varix in seinem distalen Teil verdünnt sich an der Umbiegungsstelle von 1 auf ½ mm, gegen die Konvexität des Varix hin verdünnt sie sich auf den 10. Teil: im proximalen Teil verhält sie sich analog.

Die Elast. intern. zeigt am proximalen und distalen Teil partielle Defekte. Am letzteren (siehe Fig. 3, Taf. IV), ist direkt nach der Umbiegung eine 0,4 mm lange zusammengeschnurrte und gekräuselte Elast. intern., nach einem 0,06 mm großen Zwischenraum folgt ein 0,06 mm großer Rest der Elast. intern. Nach einer Unterbrechung von 0,9 mm folgt ein 0,06 mm langer Rest der Elast. intern.; hierauf kommt ein ½ mm großer Defekt, welchem ein gleich großer knäuelförmiger Rest der Elast. intern. folgt. Nach 2 mm folgt die oben erwähnte circumscripte lokale Verdickung der Intima. Jenseits derselben ist keine distinkte Elast. intern. mehr zu unterscheiden. Ebenso ist am proximalen Teil (Fig. 4, Taf. IV), keine deutliche Elast. intern. vorhanden, sie wird erst ¾ mm vor der Umbiegungsstelle in die Vene auf eine Strecke von ½ mm sichtbar, sie ist

gegen die Vene hin stark gekräuselt und scharf abgerissen. Die Intima ist in dem distalen Teil des Varix nur an einer sehr beschränkten Stelle, im proximalen Teil dagegen mehr gleichmäßig durch Auflagerung von Bindegewebe und elastischen Fasern verdickt.

Die Media ist gegen die Höhe des Varix hin auf den 10. Teil der Dicke der Media der Venenstücke verdünnt und besteht fast völlig aus Bindegewebe. Die Elast. extern. ist im Winkel zwischen Vene und Varix im distalen Teil auf eine Länge von 1½ mm sehr stark zusammengeschnurrt und gekräuselt, im proximalen Teil ist diese Ruptur nicht so stark ausgesprochen, doch findet sich auch hier auf eine gleich lange Strecke eine stärkere Anhäufung der elastischen Elemente. Nach dieser Ansammlung fehlen in beiden Teilen 1½ mm weit die elastischen Elemente fast völlig.

Im weiteren Verlauf um den Varix ist die Elast. extern. auf einige wenige Fasern reduziert.

Die Adventitia zeigt an den Stellen, an welchen die Elast. extern. fehlt, deutliche Spuren einer subakuten Entzündung, welche auch im Verlauf um den Sack nachzuweisen sind.

Bei der Besprechung der Frage nach der Entstehung des Varix müssen wir die Verhältnisse des circumscripten Varix und der angrenzenden Venenstücke für sich besprechen.

Im ab- und zuführenden Venenstück finden wir neben ausgedehnten Thrombosen, die zum Teil organisiert sind, eine partiell durch Bindegewebe und elastische Fasern verdickte Intima, ferner eine mit dem Intimaprozeß meist korrespondierende Verbreiterung der Media, in welcher zahlreiche zellige Herde in den auf Kosten der glatten Muskelfasern verbreiterten intermusculären Bindegewebssepten liegen, endlich in der Adventitia zellige Herde um die Vasa vasorum. Wir haben also eine diffuse Phlebosklerose, wie sie u. a. auch Fischer (siehe unten) beschrieben hat (siehe Figg. 3 und 9 seiner ersten Arbeit).

Die elastischen Fasern haben kaum oder gar nicht gelitten und zeigen namentlich keine Einschmelzungserscheinungen, wie körnigen Zerfall oder zernagtes Aussehen, welche auf einen entzündlichen Prozeß zurückgeführt werden könnten. Der circum-

scripte Varix zeigt im Aufbau der Wand Veränderungen, die alle mehr oder weniger bestimmt auf Dehnung zurückgeführt werden können.

In der Mitte des Varix laufen die elastischen Elemente im ganzen gestreckt, und auch da, wo sie fehlen, ist keine granulierende Entzündung vorhanden, welche die elastischen Elemente zerstört hätte.

Auch den Schwund der Muscularis fasse ich als Druckatrophie der Muskelfasern auf, während die bindegewebigen Septen zu einer homogenen Masse zusammengeflossen sind. Auf die Ansammlung von Lymphocyten und Zellen mit bläschenförmigem Kerne und spärlichen Leukocyten in der Adventitia komme ich noch zurück.

Für die erste Entstehung des Varix sind besonders wichtig die Verhältnisse an der Ein- und Austrittsstelle der Vene im distalen und proximalen Teil des Varix. In der Elast. intern. liegen an der Umbiegungsstelle sowohl im proximalen wie besonders im distalen Teil zwischen Lücken der Elastica knäuelförmige Verdickungen von stark gekräuselten Fasern und Lamellen, welche weder zernagt noch körnig zerfallen ohne weiteres den Eindruck der Ruptur und Aufrollung machen.

Die feinen geradlinigen Fasern, die sich zwischen jenen finden, sind wohl als neugebildet zu betrachten.

Die Intima ist an diesen Rupturstellen der Elast. intern., abgesehen von einer Verdünnung, nicht verändert. Noch deutlicher rupturiert ist die Elastica externa an der Umbiegungsstelle im distalen Teil des Varix. Wir haben einen zusammengeschnurrten Knäuel von auffallend dunkel gefärbten, wohl noch funktionstüchtigen elastischen Fasern und Lamellen, welcher, im Winkel zwischen Varix und Vene gelegen, nach beiden Seiten scharf aufhört. Im Gegensatz zu der Norm sind die elastischen Fasern eher vermehrt; es lassen sich keine Erscheinungen von Degeneration an ihnen nachweisen. Eine Verkalkung der elastischen Fasern auch in ganz geringem Grade läßt sich nirgends in der Varixwand durch die Silberbehandlung von v. Kossa (Kahlden, VII. Aufl., S. 71) finden.

Da, wo die dicken elastischen Fasern fehlen, sind dünnere, in der gleichen Richtung verlaufende Fasern vorhanden und

gleichzeitig in der Adventitia Spuren einer subakuten bis chronischen Entzündung nachweisbar.

Diese Bilder könnten zur Auffassung führen, daß das Primäre des Prozesses doch in einer Entzündung zu suchen ist. Gegen diese Annahme kann man aber geltend machen, daß die elastischen Fasern keine Erscheinungen darbieten, die auf Einschmelzung oder Zerstörung durch Entzündung hinweisen, es fehlen der körnige Zerfall und das zernagte Aussehen. Ferner sind in der Adventitia und im periadventitiellen Gewebe gerade im Winkel der Umbiegung die elastischen Fasern vermehrt und verdickt, was wohl nicht der Fall sein könnte, wenn eine von der Adventitia ausgehende Entzündung die elastischen Fasern zerstört hätte. Schließlich ist die Entzündung zwar deutlich, aber einmal nicht hochgradig genug, daß sie den Eindruck hervorruft, sie habe allein die Ruptur der elastischen Elemente veranlaßt, und dann spricht das Vorhandensein der Leukocyten für einen akuteren Prozeß. Es handelt sich also um eine Ruptur der Elast. intern. und externa an der Ein- und Austrittsstelle der Vene in den bezw. aus dem Varix. Über die erste Ursache der Ruptur läßt sich nur schwer etwas ganz Bestimmtes sagen. Sehr wesentlich kommt dabei auch die Lage des Varix an der Innenfläche des Kniegelenkes in Betracht. Die Vene liegt hier zwischen Knochen und Haut ohne anderen Schutz der Weichteile und steht bei den außerordentlich häufigen und ausgiebigen Bewegungen im Kniegelenk unter sehr variablen mechanischen Bedingungen, welche beträchtliche Schwankungen in ihren Längendimensionen zur Folge haben. Es kann daher sehr leicht durch ein Trauma oder eine starke Bewegung im Kniegelenk zur Zerreißung der Elastica und dann an circumscripter Stelle der Wand, an dem durch die Ruptur geschaffenen Ort des geringeren Widerstandes, infolge des Blutdrucks zur Bildung eines Varix kommen, dessen Wand völlig die Zeichen der Dehnung aufweist.

Diese Annahme einer primären Ruptur der Elast. intern. und extern. mit nachfolgender Dehnung der an sich normalen Wand liegt nahe. Infolge der Lage an der Innenfläche des Kniegelenkes ist schon die normale Wand der Vena saphena magna, wie oben auseinandergesetzt worden ist, vielfachen

Schädigungen ausgesetzt, als deren Zeichen ich auch die chronische Entzündung in der Adventitia des Varix auffassen möchte. Bedeutungsvoll werden aber diese Schädigungen besonders dann, wenn die Elastizität der Gefäßwand durch irgendwelche Prozesse herabgesetzt wird. Hier genügen eventuell schon geringere Exkursionen im Kniegelenk, um einen Riß der elastischen Elemente herbeiführen zu können. In unserem Fall liegt nun eine ziemlich ausgedehnte Phlebosklerose vor, welche trotz der Intaktheit der elastischen Elemente für die Elastizität des Gefäßes in hohem Grade ungünstig wirken konnte. So können wir an eine andere Möglichkeit, welche wegen der Lage des Varix und in Berücksichtigung des distal und proximal vom Varix vorhandenen Venenstückes ebenfalls naheliegt, denken und uns dahin aussprechen, daß bei der ziemlich ausgedehnten Phlebosklerose, durch welche die Elastizität der Gefäßwand gelitten hat, infolge einer etwas stärkeren Exkursion im Kniegelenk eine Dehnung der Wand zustande gekommen ist, welche schließlich zu einer Ruptur der Elast. intern. und extern. geführt hat.

Jedenfalls haben wir hier den Befund, welchen Fischer[1]) (S. 534) fordert für ein Zustandekommen der Varicen: „Von einer wirklichen Unterbrechung des elastischen Gewebes in der Gefäßwand kann erst dann die Rede sein, wenn wir in größeren Flecken und Streifen, die vielleicht die ganze Wandung oder eine Schicht derselben durchsetzen, keine elastischen Elemente mehr antreffen, oder z. B. nur ganz zarte Fasern, während in der übrigen Gefäßwand starke, elastische Lamellen liegen.“ Die Entzündungserscheinungen, welche wir früher des näheren beschrieben haben, für die Entstehung des Varix verantwortlich zu machen, scheint mir aus schon früher auseinandergesetzten Gründen nicht angängig.

Daß die Ruptur der elastischen Elemente bei dem Zustandekommen dieses Varix das Wesentliche ist, mag sie nun primär durch ein Trauma oder sekundär durch Dehnung der phlebosklerotischen Wand entstanden sein, das geht ferner hervor aus dem

[1]) Bernhard Fischer, Über Entzündung, Sklerose und Erweiterung der Venen mit besonderer Berücksichtigung des elastischen Gewebes der Gefäßwand. Zieglers Beiträge 27. Bd., 1899.

Verhalten der elastischen Fasern in dem circumscripten aneurysmatischen Sack im distalen Teil des Varix. Am Anfang und Ende desselben lassen sich an der Elast. intern. und extern., besonders an dem Ende gegen die Konvexität des Varix hin, mehrfache Rupturen der dickeren Fasern nachweisen, während während wahrscheinlich neugebildete feine Fäserchen in der alten Richtung weiter verlaufen. Die subakute Entzündung, welche sich auch hier in der Adventitia findet, kann aus den gleichen Gründen, die ich oben angeführt habe, nicht als Ursache der Ruptur geltend gemacht werden. Inwieweit eine Insuffizienz der Klappe eine Rolle spielt, mag dahingestellt bleiben; eine wesentliche Bedeutung für die Auffassung der Genese dieses Falles kann ihr aber nicht zugesprochen werden.

Das Wohlerhaltensein der elastischen Elemente, speziell der Elast. extern. in Form eines zusammengeschnurrten Knäuels an der Umbiegungsstelle des distalen Venenstückes in den distalen Teil des Varix kann, zum Teil wenigstens, auch als Ausdruck dafür angesehen werden, daß diese elastischen Elemente, welche in mehr lateralwärts geführten Schnitten in kleineren oder größeren Mengen direkt auf den Varix übergehen, seine Wand wie Strebepfeiler stützten.

Die Lage unseres Varix, das ganze Verhalten seiner elastischen Elemente hat große Ähnlichkeit mit dem Aneurysma verum spontaneum der Arteria poplitea.

Wenn wir die einschlägige Literatur durchgehen, wobei ich mich auf die sackförmigen circumscripten Varicen der Vena saphena magna beschränke, so ergibt sich, daß im Gegensatz zu den zahlreichen Arbeiten über diffuse Phlebektasien (zusammengestellt bei Fischer a. a. O.) nur vereinzelt varicöse Säcke beschrieben worden sind.

Aus der älteren Literatur stammt eine Mitteilung von Epstein,[1]) welcher zwei circumscripte Varicen der Vena saphena magna untersucht hat, allerdings zu einer Zeit, wo die elastischen Fasern noch nicht distinkt gefärbt werden konnten. Beide Varicen saßen proximalwärts von einer Klappe, der zweite hatte die Venenwand im Bereiche des Klappensinus ausgebuchtet. Die histologische Untersuchung ergab in beiden Fällen als wesentlichen Befund einen beträchtlichen infolge des Zugrundegehens der

[1]) Epstein, S., Über Struktur normaler und ektatischer Venen, dieses Archiv 108, Bd. 1887.

elastischen und muskulösen Elemente entstandenen Schwund der Media, welche auf der Höhe der Säcke völlig fehlte, ferner eine nach Epsteins Auffassung kompensatorische Verdickung der Intima und Adventitia.

Als 3. Beobachtung teilt er die Ergebnisse der Untersuchung von erbsen- bis haselnußgroßen Erweiterungen am Stamme der Vena saphena magna mit, Ergebnisse, welche sich mit den Befunden in den beiden ersten Fällen deckten, abgesehen davon, die Vasa vasorum und die kleinzellige Infiltration in der 3. Beobachtung fehlten.

Neueren Datums ist die Arbeit von Fischer (siehe oben), der von vornherein die Genese der Varicen auf Grund entzündlicher Prozesse annimmt und von diesem Standpunkt aus auch die Ergebnisse seiner Untersuchungen der umschriebenen Varicen erklärt. Er beschreibt u. a. als 20. Fall eine Thrombose der varicösen Vena saphena magna: „Es liegt ein Varix vor mit einem Lumen von 10:15 mm Durchmesser, von einem nicht organisierten Thrombus verschlossen. Die Wand ist sehr dünn, so daß die Unterscheidung mehrerer Schichten unmöglich ist. Die Intima zeigt geringe Verdickung. Die Degeneration der elastischen Fasern ist sehr stark, die Wand sehr reich an derbem Bindegewebe, in dem die zerstreuten oft körnigen Reste der elastischen Substanz liegen. In der Media sind Gefäße.“

Slavinski[1]) hat in einer vorläufigen Mitteilung die Beobachtung beschrieben, nach welcher er 32mal an 12 Leichen die sackartigen Ausbuchtungen der Vena saphena magna unterhalb der Klappen, das heißt distal vom Herzen, gefunden hat. In seiner 2. Mitteilung gibt er die Histologie der Varicen und macht speziell über die sackartigen folgende Angaben: Er fand Hyperplasie und hie und da hyaline Entartung des Bindegewebes, Vermehrung des elastischen Gewebes, atrophische Abnahme des Muskelgewebes, außerdem eine lokale Verdickung der Intima. Er fand keine spezifischen pathologisch anatomischen Merkmale, ebensowenig Veränderungen, die als primäre Ursache der Erweiterung gelten dürfen. Die primäre Ursache der Venenerweiterungen ist nach ihm in mechanischen Umständen, in einer individuellen oder durch das Alter bedingten Disposition zu suchen.

Schambacher[2]) hat auf Serienschnitten einen Varix der Vena saphena magna samt Einmündungsgefäßen untersucht, über die Größe des Varix ist aus der beigefügten Abbildung zu schließen, daß derselbe eine geringe Ausbuchtung der diffus erweiterterten Vene darstellte.

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung waren an der Ein-

[1]) Slavinski, Beitrag zur Anatomie der Varicen der unteren Extremität. Über die Lokalisation der sackartigen Erweiterungen der Vena saphena magna, Centralbl. für allg. Pathog. 1899, S. 997. — Derselbe, Patholog. Anatomie und Pathogenese der Varicen, Referat, Centralblatt 1902 S. 952.

[2]) Schambacher, Über die Ätiologie der varicösen Venenerkrankungen, Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 53. Bd. 1900.

mündungsstelle des Seitenastes in den Hauptstamm folgende: schwache und unregelmäßige Entwicklung der Bestandteile der Venenwand, speziell der elastischen und muskulösen Elemente.

Im Varixknoten fand er teils eine spärliche, in einzelne Abschnitte zerfallene Muskulatur der Media, teils fehlte dieselbe vollständig, an anderen Stellen war eine durch Kreuzung der Muskelfasern festzustellen, der Art, daß mit der Zunahme der Längsfasern die Ausbuchtung des Varix wuchs. Dabei fand er keine Zeichen von Entzündung, nur lebhafte Vascularisation der Adventitia. Auch die elastischen Elemente waren ungleichmäßig, teils schwach, teils kräftig, teils fehlend. Ebenso schwankte die Adventitia in Stärke und Zusammensetzung, sie bestand hauptsächlich aus hyperplastischem Bindegewebe und aus elastischen Elementen. Das perivaskuläre Gewebe war dicht gefügt, wohl infolge des Blutdrucks, wie auch die Adventitia lebhaft vaskularisiert. Nach Schambacher entstehen Varicen bei angeborener Schwäche der Venenwände infolge unregelmäßiger Ausbildung und Anordnung der dieselben konstituierenden Elemente, speziell der elastischen und muskulösen. Eine Gelegenheitsursache bildet eine unter Umständen eintretende abnorme Drucksteigerung. Insufficienz der Venenklappen und erhöhter Blutdruck genügen nach Schambacher nicht zur Entstehung der Varicen. Er fand eine mangelhafte Anlage der die Venenwand konstituierenden Elemente. Für diese Ansicht geben die Bilder unseres Falles keinen bestimmten Anhaltspunkt.

Eine ähnliche Ansicht vertritt Epstein (l. c.), welcher als Grundursache der Varicen eine verminderte Widerstandsfähigkeit der Media annimmt; worin diese besteht und wie sie zustande kommt, sagt er allerdings nicht. Drucksteigerung und Stauung sind nach Epstein nur begünstigende Momente für die Entstehung von Varicen.

In einer 2. Arbeit legt Fischer[1]) nochmals seinen Standpunkt dar und kommt wieder zu dem Schluß, daß der pathologischen Erweiterung der Venen ausnahmslos eine Erkrankung und Zerstörung ihrer Wandung vorausgeht und zugrunde liegt, und daß angesichts seiner zahlreichen Beobachtungen es an der Zeit sei, die alte mechanische Theorie endgültig fallen zu lassen.

Ich kann mich mit dieser Schlußfolgerung, selbst wenn ich mich nur auf die Fischerschen Beobachtungen stütze, nicht einverstanden erklären. Fischer zieht unter anderen zur Unterstützung seiner Hypothese auch Befunde von Gefäßektasien in Sarkomen heran. Nach seiner Beschreibung und den vorliegenden Abbildungen gehen die elastischen Elemente der Venenwand teils unter dem Einfluß des Tumorgewebes, teils unter dem der Lymphocyteninfiltration zugrunde. Die Bilder, die den Einbruch des Tumorgewebes demonstrieren, haben

[1]) Bernhard Fischer, Die Genese der Phlebektasie, Archiv für Dermatol. und Syphilis, LXX. Bd. 2. Heft, 1904.

wenigstens in manchen Beziehungen große Ähnlichkeit mit dem, was Goldmann[1]) und Hedinger[2]) unter dem Begriffe der Intimasarkomatose beschrieben haben.

Auch da wuchern, wie wenigstens Hedinger in einer Anzahl von Schilddrüsensarkomen nachweisen konnte, und wie es seither auch weitere Untersuchungen auf dem hiesigen Institute ergeben haben, die Tumorzellen gegen das Gefäß vor, drängen dabei zunächst die elastischen Elemente an circumscripter Stelle nach innen vor und bringen sie im weiteren Verlauf zuletzt zum völligen Schwund. Ein wesentlicher Unterschied besteht in den Fällen von Hedinger darin, daß dort meist das Lumen auf einen schmalen von Endothel bekleideten Spalt reduziert wird. Trotzdem also auch hier die Gefäßwand mit Ausnahme des Endothels zerstört ist, kam es nicht zu einer Erweiterung des Lumens. Es genügt demnach offenbar die Zerstörung der Wand nicht, um eine Phlebektasie hervorzurufen, sondern ich glaube vielmehr, daß gerade aus den Fischerschen Befunden hervorgeht, daß hier gewisse mechanische Momente eine Rolle spielen.

Wenn nach Fischer der erste Beginn der Varicenbildung in einer herdweise auftretenden entzündlichen Infiltration der Gefäßwand mit hochgradiger Zerstörung der elastischen Elemente besteht, so mag dies für einen Teil der Fälle von diffuser Phlebosklerose und nachfolgender Phlebektasie zutreffen. Diese gleiche Ursache nun für alle circumscripten Varicen anzunehmen, geht aber nicht an. Sowohl der circumscripte Varix der Vena saphena magna, bei dessen Zustandekommen der Ruptur der Elast. intern. und extern. eine Hauptrolle zufällt, als auch der unten zu beschreibende Varix der Vena jugularis externa sind gute Beispiele für die Notwendigkeit einer Erklärung der Genese von Fall zu Fall. Eine Verallgemeinerung der verschiedenen Befunde ist bei der Mannigfaltigkeit derselben und bei der großen Verschiedenheit der diese Veränderungen auslösenden Momente entschieden nicht zweckmäßig.

[1]) Goldmann, Anatomische Untersuchungen über die Verbreitungswege bösartiger Geschwülste. Bruns Beiträge, Bd. XVIII. S. 595.

[2]) Hedinger, Über Intimasarkomatose von Venen und Arterien in sarkomatösen Strumen. Dieses Archiv, Bd. 164 S. 199.

## II. Varix der Vena jugularis externa.

Das Präparat wurde von Dr. Farner in Wattwyl, Ct. St. Gallen, einem 8jährigen Knaben aus der Halsgegend exstirpiert; es hatte sich nach dessen Angaben im Verlauf von 5 Jahren allmählich entwickelt und war in der letzten Zeit rasch gewachsen. Am 7. November 1899 wurde es dem Institut als Varix der Vena jugularis externa zugesandt.

Es zeigt jetzt nach Erhärtung in Spiritus im großen und ganzen ovale Gestalt; die Durchmesser betragen 5 : 3 : 3,5 cm. Nach einer schematischen Zeichnung, die sich bei den Notizen über das Präparat vorfand, mündet in den oberen Pol des Tumors die Vena jugul. extern., an dem unteren Pol gehen 4 kleine Gefäße aus der Geschwulst hervor. Am gehärteten Präparat ist die Einmündungsstelle der Vena jugul. extern. makroskopisch nicht mehr mit Sicherheit erkennbar. Von den unten abgehenden Gefäßen sind noch 2 durch die anhaftenden Ligaturfäden kenntlich. Der Tumor selbst zeigt eine höckerige Oberfläche, namentlich an den beiden Endpolen; die Höcker variieren hier zwischen ½—1—1½ cm und sind durch mehr oder weniger tiefe Furchen voneinander getrennt. An diesen Höckern findet man wieder kleinste, ½—1—2 mm Durchmesser haltende Prominenzen, die durch seichte, schmale Furchen getrennt sind. Auch die seitlichen Flächen zeigen deutlich, wenn auch weniger ausgesprochen, eine höckerige Oberfläche. Nach außen ist der Tumor überall von einer dünnen Kapsel begrenzt. Die Schnittfläche zeigt ein braunrotes Gewebe, das deutlich einen lobulären Bau aufweist, die einzelnen Läppchen variieren zwischen ½—1—1½ cm in ihren Durchmessern; sie sind teils rundlich, teils polyedrisch und werden mehr oder weniger vollständig durch schmale, von der Kapsel aus einlaufende Septen voneinander getrennt. Mit der Kapsel verbunden finden sich hie und da größere und kleinere Fettläppchen. Zur mikroskopischen Untersuchung wurden aus der Mitte des Tumors eine 5 mm dicke Scheibe und von den angrenzenden Tumorhälften je eine gleich dicke Scheibe, welche in der Mitte halbiert wurde, herausgeschnitten und in Celloidin eingebettet.

Schnitte durch die Mitte des Tumors, welche eine maximale Breite von 30 : 36 mm haben, zeigen bei Lupenvergrößerung überall nach außen eine Begrenzung des Knotens durch schmale Züge von Bindegewebe, in das mehr oder weniger große Fettläppchen eingelagert sind. Von dieser dünnen Kapsel, welche an einzelnen Stellen kleinere Gefäßquerschnitte erkennen läßt, gehen nun, teils radiär, teils aber auch ganz unregelmäßig, bald isoliert verlaufende, bald netzartig miteinander zusammenhängende dünne Streifen ab, die nur da eine größere Mächtigkeit erhalten, wo Fettgewebe oder Durchschnitte durch Nervenbündel sich ihnen eingelagert finden. Durch diese Streifen wird die Schnittfläche an manchen Stellen in vollkommen abgegrenzte Felder zerlegt, welche von rundlicher, ovaler

oder polygonaler Form zwischen 5:6 mm und 5:3 mm Durchmesser groß sind. Sie werden ihrerseits wieder durch Septen, welche von den größeren, von der Kapsel ausgehenden Streifen abzweigen, vielfach in kleinere, 2:2 mm Durchmesser große Bezirke getrennt. An den meisten Stellen aber ist die Abgrenzung der Felder nicht vollständig, indem sie mehr oder wenig breit miteinander kommunizieren. Ihre Größe variiert zwischen 12:15 mm und 5:5 mm Durchmesser.

Neben den erwähnten Septen sieht man in den zentralen Partien reichlich isolierte Quer- und Schrägschnitte durch Septen.

Sämtliche Felder sind mit Blut gefüllt.

Die mikroskopische Beschreibung der Kapsel und Septen können wir einheitlich geben, da alle Schnitte durch den Tumor sich vollkommen gleichen.

Die Kapsel wechselt in ihrer Dicke von 0,01 bis 0,06 mm, sie verdickt sich beim Abgang der Septen durch Bindegewebe und Fettläppchen auf 0,6 mm, an einer Stelle findet sich im umgebenden Fettgewebe ein umschriebener Lymphocytenhaufen, an zwei beschränkten Stellen liegt an der Kapsel ein Band von quergestreifter Muskulatur. Sie besteht aus fibrillärem Bindegewebe, die Fibrillen parallel der Innenwand des Gefäßes gerichtet, mit mäßig zahlreichen, gleichgerichteten Kernen. Glatte Muskelfasern sind nirgends nachweisbar. An der Innenfläche der Kapsel ist an vielen Stellen Endothel sichtbar.

Die Septen, die in großer Menge von der Kapsel abgehen, bestehen aus einem bindegewebigen Stroma, das an den meisten Stellen von den Bluträumen durch ein Endothel getrennt wird. In den breiteren Septen liegen hie und da Fettgewebe, Nervenbündel, Arterien und Venen. Diese Bilder, welche bei der Hämalaun-Eosin-Färbung erhalten werden, lassen in erster Linie an ein kavernöses Angiom denken, haben wir ja doch einen abgekapselten Tumor vor uns, der ein ganzes System von mehr oder weniger abgegrenzten, rundlichen oder auch unregelmäßigen Hohlräumen aufweist, welche alle durch bindegewebige Septen voneinander getrennt werden und zum größten Teil eine endotheliale Auskleidung erkennen lassen. Nur sind die mit Blut gefüllten Räume ungleich größer ($\frac{1}{2}$ bis $1\frac{1}{2}$ cmm).

Eine wesentlich andere Auffassung dieses Knotens wird aber bedingt durch die Färbung nach der Weigertschen Elastinmethode.

Auf einem der Mitte entnommenen Schnitte erkennt man zunächst an einem Pol (siehe Fig. 5, Taf. IV) etwa ein halbes Dutzend 2—3—5 mm Durchmesser haltende, teils rundliche, teils etwas unregelmäßige, ausgebuchtete Hohlräume, welche meist durch ziemlich stark ausgesprochene bindegewebige Septen voneinander getrennt werden. Die Hohlräume werden nach außen direkt begrenzt durch eine mehr oder minder dicke Lage von meist parallel zur Innenfläche verlaufenden elastischen Fasern und Lamellen. In den unregelmäßig ausgebuchteten Räumen sieht man der Ausbuchtung entsprechend mehr oder weniger große Defekte in den elastinreichen Septen. Auch bei den weniger ausgebuchteten Gefäßen

treten die elastischen Elemente an manchen Stellen zurück. Nach der Anordnung und Beschaffenheit dieser elastischen Elemente und nach dem Inhalt der von ihnen begrenzten Räume kann es keinem Zweifel unterliegen, daß es sich um venöse, erweiterte Gefäße handelt, die zum Teil durch Einreißen der sie trennenden Septen zu unregelmäßig ausgebuchteten Räumen sich umgewandelt haben. Wir bekommen hier vielfach Bilder, die denjenigen, welche wir vom Lungenemphysem her kennen, vollkommen analog sind. Die übrigen Räume auf diesem Schnitte (Fig. 6, Taf. IV), welche meist größer sind und namentlich unvollkommen voneinander abgegrenzt werden, lassen sich mit Hilfe der Weigertschen Elastinmethode ebenfalls auf erweiterte und — infolge des Schwundes der bindegewebigen Septen und zuletzt der elastischen Elemente der Wandung selbst — in ausgedehnter Weise zusammengeflossene venöse Gefäße zurückführen. Die Bilder, denen wir hier begegnen, sind fast durchweg gleich. Die trennenden bindegewebigen Septen enthalten mehr oder minder ausgebildete elastische Lamellen und Fasern. Der Befund von einzelnen mittelgroßen Arterien und Venen mit gut erhaltener Wandung und von vereinzelten Nervenbündeln, welche in schmalen Septen mitten zwischen den Bluträumen darin liegen, erklärt sich aus der Tatsache, daß hier ein Konvolut von erweiterten und zusammengeflossenen Venen vorliegt.

Die bindegewebige Kapsel enthält in wechselnder Menge elastische Fasern, welche zum Teil mit den elastischen Lamellen und Fasern der angrenzenden venösen Räume in innigen Kontakt treten.

Um einen Aufschluß über die Eintrittsstelle der Vena jugul. in den Varix und über die Zahl der abgehenden Äste aus demselben zu gewähren, wurden der distale und proximale Rest des Varix je halbiert und auf senkrecht zur ersten Schnittfläche geführten Stufenschnitten untersucht. Das Ergebnis war aber das gleiche, wie das der makroskopischen Beobachtung. Am distalen Teil war die Vena jugularis nicht mit Sicherheit zu finden, im proximalen Teil konnten außer den beiden ligierten Ästen keine weiteren abgehenden Venen nachgewiesen werden.

Wir haben also ein abgekapseltes Konvolut von erweiterten und zusammengeflossenen Venen vor uns. Was die Frage nach der Entstehung dieses Varix anastomoticus anlangt, so ist zum Unterschied von dem an erster Stelle beschriebenen Varix der Vena saphena magna nicht eine Zerreißung der elastischen Elemente, speziell der Elast. extern. und intern. infolge von einem Trauma oder von einer Dehnung durch den Blutdruck die primäre Ursache des Varix. Für die Annahme eines Trauma liegt kein Anhaltspunkt vor, ferner fließt in der Vena jugul. extern. das Blut durch die eigene Schwere ab oder wird in den Brustraum angesaugt. Ebenso fehlen durchaus die Zeichen einer Entzündung, welche die Gefäßwand zerstört und so den

Varix verursacht hätte. Am ehesten läßt sich der Varix erklären infolge einer angeborenen Schwäche der Wand im Gebiete einer kongenitalen Mißbildung. Für diese Annahme spricht die Jugend des Patienten.

Ferner sind in Übereinstimmung mit unserer Beobachtung in der Literatur einige Fälle aus früher Jugend mitgeteilt, welche den kongenitalen Charakter sehr wahrscheinlich machen (siehe unten bei Bennet).

Daß eine Mißbildung hier zugrunde liegt, geht auch mit einiger Wahrscheinlichkeit aus der eingangs erwähnten schematischen Zeichnung hervor. In dieser gehen 4 Venen aus dem proximalen Teil des Varix ab.

Die Varices anastomotici scheinen im allgemeinen selten zu sein, wenigstens konnte ich in der mir zugänglichen Literatur nur 3 Fälle[1]) finden, die im Gebiet der Pfortader liegen. Bei dem Fall von Virchow (a. a. O.) und bei dem von Saxer war venöse Stauung das ursächliche Moment. Virchow fand in der Wand der veränderten Gefäße Sklerose, fettige Entartung, Ossifikation und Verkalkung. Im Gebiete der Vena jugularis externa sind abnorme Verhältnisse von Gruber[2a]) mehrfach mitgeteilt worden.

Es handelt sich dabei um die wechselnde Größe der Vene, Verdoppelung oder gänzlichen Mangel. Ferner kommt an der Vene eine Inselbildung durch Teilung und Wiedervereinigung der Teilungsäste vor. Endlich gibt es einen abnormen Verlauf[2b]), abnorme Kommunikationen und Einmündungsstellen der Vena jugul. extern.

Gruber beschreibt ferner[2c]), allerdings nur makroskopisch, eine „Phlebektasie unter der Form eines Varix von enormer Größe im Vereinigungswinkel der rechten Vena jugul. intern. und subclavia“.

Über Varicen der Vena jugularis externa berichtet Bennet:[3])

[1]) Zitiert nach Saxer. Centralbl. für allg. Pathologie u. pathol. Anat. 1902, S. 577.

[2]) a) Gruber. Schmidts Jahrbücher Bd. 138, S. 151, 1868. — b) Dieses Archiv 74. Bd., 1878. — c) Dieses Archiv 65. Bd., 1875.

[3]) Bennet, W. H., Clinical lecture on congenital sacculations and cystic dilatations of veins. Lancet I, 1890, p. 788. Zitiert nach Schmidts Jahrbücher. 1891, Bd. 229, S. 274.

er stellt verschiedene Formen auf und unterscheidet erstens seitlich der Vena aufsitzende Erweiterungen. So fand er bei einem 5 jährigen Mädchen ein kirschgroßes Anhängsel, welches infolge Erregung oder cessierender Atmung die Größe einer Orange bekam.

Hierher gehört auch die Beobachtung von Golding Bird,[1]) der bei einem 27 jährigen Patienten einen von der Geburt an vorhandenen hühnereigroßen Sack 7,5 cm unterhalb des Unterkiefers demonstrieren konnte.

Als zweite Form stellt Bennet eine cystische Erweiterung an dem Punkte der Einmündung eines venösen Zweiges in den Hauptstamm auf. Deren Ursache sucht er in einer angeborenen Disposition, zu welcher noch die die Varicen überhaupt auslösenden äußeren Bedingungen hinzukommen müssen. Er beobachtete z. B. einen hierher gehörenden Fall bei einem 9 Monate alten Kinde.

Die dritte Form, die Erweiterung in der Nachbarschaft einer Klappe, sitzt nach Bennet meist dicht vor (d. h. wahrscheinlich proximalwärts von derselben) einer Klappe und findet sich am häufigsten in der Vena saphena magna. Zu dieser Form gehört unser erster Fall und liefert einen nach manchen Richtungen hin bemerkenswerten Beitrag.

Erwähnen will ich hier die Mitteilung von Völker und Franke[2]) über 2 Varices der Vena facialis anterior. Der eine entstand nach einem Trauma, wurde nicht operiert, der andere hatte 2 große Venenstämme im Lumen. In der Wand des letzteren fanden sich alle drei Venenhäute, nur fehlte meist das Endothel, hier und da auch die das Endothel tragende Elastica intima. In allen drei Schichten war das Bindegewebe und die Vasa vasorum in geringem Grade vermehrt.

Unberücksichtigt lasse ich einmal die seltenen Blutcysten, die, was Entstehung und Zusammensetzung betrifft, gleich rätselhaft sind, da unser Fall keine Ähnlichkeit mit ihnen hat.

Eine Zusammenstellung der Literatur über Blutcysten findet sich bei Völkers und Franke (a. a. O.) und bei Gebhardt.[3])

[1]) Schmidts Jahrbücher eodem loco.

[2]) Drei Fälle von Erkrankung der seitlichen Halsgegend. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, 28. Bd., 1888, S. 482.

[3]) Zur Kasuistik der Blutcysten. Münch. med. Wochenschr. 1901, S. 1436.

Ferner gehört unser Fall nicht zu den ebenfalls seltenen kavernösen Angiomen am Halse.[1])

Meinem hochverehrten Lehrer und Chef, Herrn Professor Theodor Langhans, spreche ich auch an dieser Stelle für die mir in reichem Maße gewährte Unterstützung und Förderung meinen ergebensten Dank aus.

## Erklärung der Abbildungen auf Taf. IV.

Fig. 1 und 2. Durch die Mitte des Varix der Vena saph. magn.

Fig. 1. Annähernd normale Stelle der Wand (im Text mit „1" bezeichnet). Färbung mit Weigerts Elastinmethode. Leitz Oc. 1 Obj. 4. a) Blut, b) Intima mit Elast. intim., c) Media, d) Elast. extern. u. Adventitia.

Fig. 2. Von der gegenüberliegenden, der dünnsten Seite der Wand (mit „3" bezeichnet) dieselbe Färbung. Leitz Oc. 1 Obj. 7. a) Blut, b) Intima und Elast. intim., c) Media, d) Elast. extern. u. Adventitia, e) periadvent. Gewebe.

Fig. 3. Eintritt der Vene in den distalen Teil des Varix. Färbung: Elastin-Weigert, Lithioncarmin. Lupenvergrößerung: 16fach. An Vene und Varix ist a) Intim. + Elast. intern. b) Media, c) Elast. extern. + Adventitia, d) periadventitielles Gewebe. Der Pfeil gibt die Richtung des von der Vene in den Varix strömenden Blutes an.

Fig. 4. Austritt der Vene aus dem proximalen Teil des Varix. Färbung, Vergrößerung, Bezeichnung wie bei Fig. 3. Der Pfeil gibt die Richtung des von dem Varix in die Vene fließenden Blutes an.

Querschnitt durch die Mitte des Varix anastomoticus der Vena jugularis externa.

Fig. 5. Der eine Pol. Färbung: Weigerts Elastinmethode. Lupenvergrößerung 16fach. a) Von elastischen Lamellen begrenzte, isolierte, venöse Gefäße, b) durch Schwund der Septen konfluierte venöse Gefäße, a + b mit Blut gefüllt, c) breite, bindegewebige Septen, d) Kapsel mit e) Arterienquerschnitt und f) Fettläppchen.

Fig. 6. Der gegenüberliegende Pol. Färbung und Vergrößerung wie bei Fig. 5. a) In ausgedehnter Weise konfluierte Hohlräume, b) schmale Septen mit c) Arterien und d) Nervenbündeln und e) Fett, f) Kapsel.

[1]) Über kavernöse Angiome am Halse. Dr. Eisenreiter, München. Münchener medizin. Abhandlungen VIII, 3, 1894. Zitiert nach Schmidts Jahrbücher, Bd. 244, S. 61.

# VII.
# Über Phlebektasie.

Anatomische Untersuchungen aus dem Institute für Pathologische Anatomie an der K. Universität Catania.

Von
Prof. Dr. G. Scagliosi.

---

Zweck der vorliegenden Arbeit ist, zu bestimmen, in welchen anatomischen Elementen der Tunica media der von der Ektasie befallenen Venen sich die ersten und stärksten Veränderungen einstellen. Die Media ist von allen Autoren als derjenige Teil der Gefäßwand betrachtet worden, der primär bei dieser Krankheit befallen wird; die Ansichten teilen sich aber, wenn man festzustellen versucht, welche Elemente der Media, die Muskelfasern oder die elastischen Fäden, zuerst Veränderungen zeigen.

In letzter Zeit sind Arbeiten veröffentlicht worden, welche den Vorrang der Veränderung der elastischen Elemente vor dem der Muskelfasern als sicher angeben. Nach den Ergebnissen dieser Arbeiten wären die sich in den elastischen Fasern abspielenden Veränderungen die primären Erscheinungen, denen darauf die Alterationen der übrigen anatomischen Bestandteile der Gefäßwand und die fernere Erweiterung des Gefäßlumens folgen.

Aus der Beobachtung vieler Präparate, welche ich aus drei Objekten von Phlebektasie der Vena saphena interna hergestellt habe, habe ich ersehen und mich überzeugen können, daß die stärksten Veränderungen in der Media primär und in ausgeprägter Weise in den glatten Muskelfasern derselben anzutreffen sind.

Meine Objekte gehörten Individuen an, bei denen nach dem Sektionsprotokolle ein Herzfehler oder sonstige Blutgefäßveränderungen, die einen Einfluß auf die Venen ausüben können, auszuschließen waren. Die betreffenden Individuen waren 30,

35 und 29 Jahre alt, so daß auch eine von dem Alter hervorgerufene Gefäßveränderung nicht zu erwarten war. Eine Patientin, 30 Jahre alt, ließ sich operieren wegen der immer größer werdenden Erweiterung der Vena saphena interna, welche ihr lästig war; die andere, 35 Jahre alt, hatte seit der ersten Schwangerschaft an Ektasie derselben Vena gelitten, welche Ektasie in der Schwangerschaft ihren höchsten Grad erreichte; die Frau starb nach einer Entbindung infolge starken Blutverlusts. Der dritte, 29 Jahre alte Patient hat sich gern chirurgisch behandeln lassen, um die ihn wegen der Erkrankung belästigenden Sorgen zu vermeiden.

Die herauspräparierten Venen wurden in $\frac{1}{2}$ cm lange Stücke zerschnitten. Ein Teil dieser Stücke wurde in Formol-Müllersche Flüssigkeit gelegt, ein weiterer Teil derselben wurde in van Gehuchtenscher Flüssigkeit fixiert und dann in absolutem Alkohol gehärtet. Die in Müllerscher Flüssigkeit fixierten Stücke wurden hierauf mit fließendem Wasser gewaschen und sodann in Alkohol von nach und nach erhöhter Konzentration gelegt. Die Stücke wurden dann mit den üblichen Methoden in Paraffin eingebettet. Die Schnitte wurden mit Hämalaun und nachfolgender Eosinfärbung, mit der Methode van Giesons und mit Alaunkarmin gefärbt. Die Färbung der elastischen Fasern geschah nach der von Pranter gegebenen Modifikation der Weigertschen Färbung und zwar mit der langsamen Methode.

Ich werde mich hier beschränken, von den histologischen Veränderungen zu sprechen, welche die einzelnen Elemente der Gefäßwand bei der Phlebektasie erfahren, und werde nur die Muskel- und elastischen Fasern in Betracht ziehen, um die Frage zu entscheiden, ob die elastischen Fasern primär oder sekundär bei dieser Affektion erkranken.

Bei der histologischen Untersuchung läßt sich der Umfang der Mediaschicht in zwei Gebiete verschiedener Ausdehnung gliedern, eines mit stärkerer, das andere, im Vergleich mit dem ersten, mit relativ schwacher Färbung; letzteres ist breiter. Die Querschnitte zeigen, daß das Lumen des Gefäßes erweitert und daß die Wand desselben im Verhältnis zu dem Lumen dünn ist. Die Tunica media behält in ihrem ganzen Umkreise

keine gleiche Dicke,. sondern zeigt sich stellenweise scheinbar mehr oder weniger partiell verdichtet.

Die stärksten Veränderungen sind in den glatten Muskelfasern der Media wahrzunehmen, sowohl in denjenigen, welche in dem verdichteten wie auch in denjenigen, welche in dem sich an Dicke fast normal darbietenden Wandteile liegen. Die Alterationen der glatten Muskelfasern befallen nicht die ganze Ausbreitung der Media, sondern treten hier und da herdweise auf, sie bilden auf dem Querschnitte länglich-ovale, häufig unregelmäßige Herde. Teilweise befällt die Veränderung die zwei inneren Drittel der Media stärker. Diese Erkrankungsherde stehen meistens in der Nähe eines entzündeten Kapillargefäßes. Die glatten Muskelfasern erscheinen entschieden vergrößert und verdickt, ihr Protoplasma färbt sich nicht mehr gut mit Eosin; die Fasern erscheinen da und dort aus ihrer Verbindung etwas losgelöst. In einzelnen Muskelfasergruppen ist es schwer, manchmal sogar unmöglich, die Grenze jeder Muskelfaser zu bestimmen und es kommen Stellen vor, in denen nur eine hyaline bröckelige, etwas dem Bild der wachsartigen Degeneration ähnlich aussehende Masse an Stelle der Muskelfaserbündel zur Anschauung kommt, so daß man wohl annehmen darf, daß es sich hier um Nekrose handelt. In den Stellen, wo diese regressiven Störungen stärker und ausgedehnter auftreten, sieht man eine von der Adventitia ausgehende und bis in die Media eindringende kleinzellige Infiltration, welche die Vasa vasorum umgibt, die sich da und dort bis in die Media verfolgen lassen. Die Anwesenheit von Rundzellen an verschiedenen Stellen und in verschiedener Menge, bisweilen auch haufenweise, läßt annehmen, daß es sich ohne Zweifel um einen entzündlichen Prozeß handelt; eine Folge desselben scheint die Nekrose der Muskelfasern zu sein. Die Kerne einzelner Muskelfasern sind auffallend stark gefärbt und zum Unterschiede von normalen Muskelkernen vollkommen homogen. Einzelne Muskelfasern sind auffallend verschmälert und dicht aneinandergedrängt, wie zusammengepreßt. Viele unregelmäßige Mitosen der glatten Muskelfasern sind in der Media enthalten und zwar in der Umgebung solcher Stellen, bei welchen die Media ausgedehnte Nekrose der Muskelfasern

entzündung bez. -verdickung besser ins Auge fällt, so erhalten wir folgendes Bild. Die elastischen Fäden stehen hier, infolge des vermehrten Bindegewebes etwas weiter voneinander, einzelne zeigen auch keine uniforme Färbung, hingegen sieht man, daß die, sich normalerweise in gleicher Intensität färbenden, elastischen Fäden im allgemeinen eine schwache Tingierung zeigen. Zu gleicher Zeit sind elastische Fäden wahrzunehmen, in denen hier und da einzelne stark tingierte rundliche, relativ verschieden große Körnchen hervortreten, welche ich für die Folge einer Chromatolysis halten möchte; diese tinktorielle Veränderung geht demjenigen Zustande voran, in dem die Fäden die Färbung gar nicht mehr annehmen und sich somit später glänzend, weiß, manchmal noch geschlängelt zeigen. Dieser Ausfall der Färbung der elastischen Fasern muß doch wohl als ein chemisch differentes Verhalten der Fasern angesehen werden.

Bei genauerem Hinsehen (apochrom. Ocul. 8, $\frac{1}{15}$ Immers. Koristka) sieht man mitunter seltene Bindegewebszellen in der Media, welche sich teils an einer Seite ihres Zellkörpers, teils fast an ihrer ganzen Peripherie als gefärbte Leisten erkennen lassen, von welchen, wie man sich durch eine Drehung mit der Schraube des Mikroskops überzeugen kann, elastische Streifen ausgehen, die einen fast longitudinalen Verlauf nehmen und in dem Bindegewebe eine ganz kurze Strecke verlaufen. Man kann auch bei genauer Betrachtung im Citoplasma dieser Bindegewebszellen Körner wahrnehmen, die sich mit Resorcinfuchsin gut tingieren lassen. Diese Tatsache läßt schließen, daß die Bindegewebszellen einen Anteil an der Bildung elastischer Fasern nehmen, oder daß sie die Aufgabe haben, den nächstliegenden Fäserchen chromatische Substanz zu ihrer Herstellung zu liefern. Um die gewucherten Intimazellen sieht man feine Körner, welche die Zellen umspinnen und sich hie und da so ordnen, um körnige, äußerst feine, punktierte Linien zu bilden; sie reifen dann in den äußeren Zellenlagen der Innenschicht zu homogenen Fasern. Dieser Befund deutet wahrscheinlich auf eine frühzeitige stürmische und reichliche Neubildung elastischer Fäden, welche den Zweck haben, einen Widerstand dem eventuell steigenden Blutdrucke gegenüberzustellen und somit die

Zeit zu einer ruhigen und, soweit als möglich, guten und ordentlichen Wiederherstellung des elastischen Gewebes zu gewähren. Diese Erscheinung eines frühzeitigen Auftretens elastischer Fasern an denjenigen Stellen der Gefäßwand, wo die Intima vor kurzem, fast in akuter Weise, eingegriffen worden ist, bestätigt die Beobachtung Jores'[1]) und Czyhlarz' und Helbings[2]), daß nicht nur im chronischen, sondern auch in dem akuten Verlauf der Entzündung der Intima früh elastische Fäserchen zwischen den Intimazellen auftreten und diese letzten umspinnen. Mit der Zeit treten diese an den Intimazellen anliegenden Körnchen in immer größer werdender Zahl auf, sie machen den Eindruck eines die neugebildeten Intimazellen umsäumenden feinen, punktierten Netzwerkes; diese Körnchen scheinen sich später zu vereinigen, es entstehen somit kleine, aus dicht gelegenen, hintereinanderliegenden Körnchen zusammengesetzte wellige, kettenartige Linien, welche später infolge ihrer Verschmelzung geschlängelte Fäserchen bilden. Die Konvexität dieser allerfeinsten Fäden entspricht gewöhnlich dem zwischen zwei nächstliegenden Intimazellen gelegenen Raum, und die Hohlrundung umfaßt den Zellenpol, welcher gegen die Media gewendet ist. Auf diese Weise bildet sich nach und nach eine immer stärker werdende elastische Barriere, welche die Schwankungen des Blutdruckes als eines Nachteils für die Gefäßwand auf Null zu reduzieren strebt. Die eben genannte Bildung geschlängelter Fäden findet vorzugsweise, sogar fast ausschließlich in der äußeren Zone des Wucherungsgebietes der Intima, nämlich in den tieferen Lagen der gewucherten Intimazellen statt, und zwar da, wo dieselben nächst der Tunica media liegen, sonst bleiben die Fasern, je mehr wir uns der Lichtung nähern, immer als feinkörnige Linien sichtbar.

Ohne die Ansichten in bezug auf die Bildung elastischer Fasern näher auseinanderzusetzen, glaube ich aus meinen histologischen Befunden annehmen zu dürfen, daß die Bildung des elastischen Gewebes mit den Zellen in Verbindung steht; übrigens ist diese celluläre Theorie von Virchow, Donders,

[1]) Zieglers Beiträge Bd. 24.
[2]) Zieglers Centralbl. Bd. 8.

Merting, Deutschmann, Schwalbe[1]), Gerlach[2]), Jores[3]) u. a. bei der Bildung des elastischen Gewebes vertreten worden.

In den bei schwacher Vergrößerung besonders an Dicke nicht stark veränderten Gefäßwandteilen ist die Intima fast gar nicht verdickt, da ihre Aufgabe besonders diejenige zu sein scheint, den Schwankungen des Blutdruckes zu widerstehen, und da dieselbe nur in den verdickten Zonen der Gefäßwand eine Proliferation und eine Neubildung elastischer Fäserchen eingeht, so ist es gerechtfertigt, anzunehmen, daß die Intima nur in denjenigen Stellen der Gefäßwand proliferiert, in denen die elastischen Fäden nach Zerstörung der glatten Muskelfasern der Media Veränderungen erfahren haben, welche ihre Leistung einbüßen lassen; als erste Folge dieser Alteration ist eine gewisse Ausdehnung der Wand, welche als der erste Akt des nach der Zerstörung der Muskel- und der elastischen Fasern der Media auftretenden Prozesses zu betrachten ist.

Da die somit veränderte Wand nicht mehr imstande ist, einen regelmäßigen Widerstand auch dem fast normalen Druck zu leisten, so tritt die Wucherung der Intimazellen helfend, stützend, verstärkend ein; die zu gleicher Zeit hauptsächlich in der Intima stattfindende Neubildung elastischer Fasern ist als Ausdruck einer wenigstens temporär kompensatorischen Leistung aufzufassen, um die Widerstandsfunktionen der Media zu übernehmen und um die Integrität der Wand zu erhalten. Vielleicht hat auch die exzessive Mächtigkeit der neugebildeten Innenschicht den Zweck, der Media eine geraume Zeit zu gestatten für eine so viel wie möglich gute Wiederherstellung derselben. So lebhaft auch die regenerativen Prozesse in der Media sein mögen, so sind sie doch immer durch Unordnung ihrer Elemente gekennzeichnet, da eine Störung im Gefäß bleibt, und es liegt nahe genug, einen gewissen Ausgleich durch Entwicklung collateraler Bahnen anzunehmen.

Um die Verdickung der Intima zu erklären, hat man gesagt, daß diese Intimaproliferation durch eine aktive Einwirkung des vermehrten Blutdruckes hervorgerufen sei; es scheint mir

[1]) Handb. d. Gewebelehre des Menschen. 1889.

[2]) Morphol. Jahrb. Bd. IV, Supplement.

[3]) a. a. O.

dagegen, daß dieselbe als Folge der Zerstörung der Muskel- und elastischen Fasern der Tunica media zu betrachten ist. In der Tat, die Intimaverdickung tritt nur in denjenigen Stellen auf, in denen die entsprechende mittlere Haut infolge des Mangels an ihren hauptsächlichen anatomischen Bestandteilen ihre mechanische Funktion nicht mehr leisten kann. Demzufolge ist die Wirkung des Blutdruckes als absolut passiv anzusehen. In der Tat in denjenigen Stellen, in denen die Alterationen der Muskelfasern in minderem Grade beschränkt zu finden sind und die elastischen Fasern der Media fast gar keine Veränderung zeigen, die Intimaveränderungen entweder vollständig fehlen oder nur kaum angedeutet sind. Wenn aber die mittlere Schicht weniger resistent und dementsprechend nachgiebiger geworden ist, dann wird das Blut in den Stand gesetzt, den Einfluß eines sogar normalen Druckes auf die innere Schicht der Vena fühlen zu lassen; das Blut trägt somit, vermittelst seines Druckes, auch gewissermaßen zu einem etwas schnelleren Einsetzen und Fortschreiten entzündlicher Vorgänge in der betroffenen Vena bei, welche den Zweck haben, die Intima zu verdicken und diese letzte, leicht empfindlich gewordene Tunica infolge des mehr oder weniger vollständigen Mangels der Muskelfasern und der elastischen Fäden der Tunica media in den Stand zu setzen, dem Blutdruck einen Widerstand zu leisten. Die Endophlebitis tritt also etwas später ein, nämlich wenn die degenerativen Veränderungen in der Media einen höheren Grad erreicht haben.

Die Blutwelle strebt also, vermittelst ihres Druckes auf die Wand die Integrität der Röhre, in denen das Blut kreist, wiederherzustellen; sie übt einen proliferierenden Reiz auf die Intima.

In der Zeit, in der die Muskelfasern der Media sich mehr oder weniger verändert zeigen, bieten die elastischen Fäden dagegen keine schätzenswerten Veränderungen; diese letzten haben die Aufgabe, die Unversehrtheit der Wand mittlerweile zu erhalten und nebst der eingeleiteten Verdickung der Intima an dem Widerstand der lädierten Gefäßwand gegen den Blutdruck mitzuwirken.

Nachdem die Innenschicht durch ihre Tätigkeit die verwundete Gefäßwandstelle so gut wie möglich in den Stand gesetzt hat, dem Blutdrucke oder den eventuellen Blutdruck-

schwankungen zu widerstehen, schreiten nach und nach die sich schon nach dieser Zeit in den elastischen Fäden der Media einstellenden Veränderungen vor; fast zu gleicher Zeit etablieren sich in denselben vereinzelte Regenerationsvorgänge, welche sehr langsam, im Vergleiche mit der kompensatorischen Neubildung derselben in der Innenschicht, verlaufen und vereinzelt auftreten.

Dieses verschiedene Fortschreiten der regenerativen Prozesse der elastischen Fäden in der Intima und Media, oder besser die überwiegende Teilnahme der Intima an diesem rekreativen Prozeß findet ihre Erklärung in dem Reize oder in der Summe der Reize, welcher die Innenschicht der Vena unmittelbar während jeder Systole ausgesetzt ist. Die Intima erleidet in diesem Falle infolge der fehlenden guten Unterstützung der entsprechenden leistungsunfähig gewordenen oder schon zugrunde gegangenen Muskeln der Media einen Druckreiz, wenn auch der Blutdruck normal oder innerhalb normaler Grenzen bleibt. Da dieser degenerative Prozeß der Muskelzellen und der elastischen Fasern der Media herdweise auftritt, so tritt auch die folgende ersetzende Endophlebitis aus den eben genannten Gründen stellenweise ein.

Die Media ist also der Schauplatz, auf welchem sich die Veränderungen bei der Phlebektasie etablieren. Gerade der Umstand, daß die glatten Muskelfasern diejenigen Elemente sind, welche in erster Linie geschädigt werden, und daß unmittelbar darauf die Veränderungen der elastischen Fäden auftreten, spricht zugunsten der Auffassung einer späteren Erkrankung des elastischen Gewebes. Diese Meinung ist von folgender Erwägung weiter unterstützt: Die elastischen Fasern stehen in der im allgemeinen schwächer als bei den Arterien entwickelten Media zwischen den circulär verlaufenden, oft keine kontinuierliche Lage bildenden, ja sogar einzeln verlaufenden Muskelfasern und dem fibrillären Bindegewebe; die in den glatten Muskelfasern der Tunica media eingetretenen Veränderungen haben eine Unterbrechung der Muskeln der Wand und eine Abnahme der Widerstandsfähigkeit derselben zur Folge gehabt. Die Tunica media besitzt, wie bekannt, vermöge ihrer Muskeln die Fähigkeit, sich dem größeren oder geringeren Blutvolumen

innerhalb ziemlicher Grenzen anzupassen; die Muskeln bieten also hier im Gefäßsystem sozusagen eine Schutzmauer, welche, nachdem sie verloren gegangen oder zum Teil zerstört worden ist, die Wand nachgiebig macht. Die Anwesenheit fast und ganz normaler elastischer Fasern ermöglicht es, daß die Nachgiebigkeit, demnach die Erweiterung der lädierten Gefäßwand sich in gebührenden Schranken hält, widrigenfalls wäre wenigstens in einer Zeit, in der die Intima sich noch nicht kompensatorisch verdickt hat, die Bildung eines Risses oder einer Ruptur die Folge. Diese Erwägung läßt auch noch einmal die wenigstens relative Unversehrtheit der elastischen Fäden in der ersten Zeit feststellen.

Nach der geschehenen, mehr oder weniger vollständigen Zerstörung der Muskelfasern der Media fehlt, wenigstens in einer frühen Zeit, nämlich ehe das fibrilläre Bindegewebe sich vermehrt hat, den elastischen Fäden eine normale Unterstützung, welche, wenn sie einmal fehlt, zu ihrer späteren Degeneration beitragen muß.

Das Vorhandensein stark veränderter Muskelfasern zu einer Zeit, in der die elastischen Fäden wenige oder keine regressiven Störungen erfahren haben und die entsprechende Intimastelle fast gar keine Veränderung bezw. Verdickung zeigt, berechtigt uns anzunehmen, daß die Muskelfasern der Media diejenigen anatomischen Elemente der Media darstellen, welche primär bei der Phlebektasie erkranken und daß die elastischen Fäden erst sekundär bei dieser Affektion in Mitleidenschaft gezogen werden.

Man darf auch aus dem oben Gesagten schließen, daß die Endophlebitis unmittelbar von der Mesophlebitis hervorgerufen und mittelbar durch den Blutdruck weiterbefördert und unterstützt wird.

# VIII.

# Kleinere Mitteilungen.

## 1.

## Zur Frage der Entstehung des Chorioepithelioms aus angeborener Anlage.

Von

Ludwig Pick.

Im Dezemberheft 1904 dieses Archivs wird ein Fall von ulceriertem Chorioepitheliom der hinteren Harnblasenwand mit metastatischen Ablagerungen in den Lungen, Bronchialdrüsen, in der Milz und im Darm mitgeteilt. Die Geschwulst, welche im makro- und mikroskopischen Verhalten eine vollkommene Identität mit dem Chorioepithelioma typicum Marchands besitzt, wurde bei einer 75 jährigen Virgo gefunden. Somit war hier im Gegensatz zum Chorioepitheliom im üblichen, Marchandschen Sinne jede Beziehung zu einer Schwangerschaft auszuschließen. Gelegentlich der Erörterung über die Genese dieser Geschwulst zitiert der Herr Verfasser auch diejenige Anschauung, welche ich für die Genese der außer Konnex mit Schwangerschaft stehenden Chorioepitheliome vertrete, freilich in einer für mich wenig schmeichelhaften Art. Es ist nicht meine Absicht, mich mit dem Herrn Verfasser persönlich auseinanderzusetzen. Das würde der Sache selbst — und nur auf diese kommt es mir an — kaum nützen. Eben darum aber möchte ich mich hier noch einmal in kurzem zum vorliegenden Thema äußern, und ich tue das um so lieber, als ich auch der neuerlichen Diskussion über das gleiche Thema in der deutschen pathologischen Gesellschaft[1]) nicht beiwohnen konnte. Meine Ableitungen, deren ausführliche Entwickelung und Begründung in meinen hierher gehörigen Aufsätzen[2]) enthalten ist, sind die folgenden:

[1]) Diskussion zum Vortrage des Herrn Sternberg: Zur Kenntnis der „chorioepitheliomartigen Wucherungen“ in malignen Hodentumoren. Verhdlg. d. deutsch. patholog. Gesellsch. 1904, H. 1 S. 105 ff.

[2]) L. Pick. a) Zur Kenntnis der Teratome: Blasenmolenartige Wucherung in einer „Dermoidcyste“ des Eierstocks. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 51, 1902; — b) Zur Histiogenese des Chorioepithelioms. Zentralbl. f. Gynäkol. H. 37, 1903; — c) Das Epithelioma chorioektodermale, ein Beitrag zur Lehre von den kongenital angelegten Geschwülsten. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 7/8, 1904. Dem Herrn Ver-

1. Es gibt eine besondere makroskopisch und histologisch charakteristische Geschwulstform: das „Chorioepithelioma typicum" im Sinne Marchands, das aus dem Epithel der Chorionzotten nach einer normalen oder pathologisch verlaufenen (Abort, Blasenmole) Schwangerschaft hervorgeht. In einer Reihe von Fällen ist diese Genese unmittelbar — aus dem Epithel der Chorionzotten in situ — festgestellt worden.[1])

2. Es gibt Teratome, welche neben der bekannten bunten Mischung der Derivate aller drei Keimblätter ein zuweilen äußerst üppig wucherndes Gewebe enthalten, das morphologisch vom Gewebe des Chorioepithelioma typicum zu unterscheiden nicht möglich ist. Teratome dieser Art sind beobachtet in der männlichen (Schlagenhaufer[2]) u. a.) und weiblichen Keimdrüse (Verf.[3]) Keimdrüse, sowie im Mediastinum anticum.[4])

3. In manchen dieser Teratome — das ist ein Punkt von wesentlichster Bedeutung — stehen die typisch chorioepitheliomatös aussehenden Massen mit sicher ektodermalen Formationen (Neuroepithel) in unmittelbarem, kontinuierlichem Zusammenhang (Risel, Wlassow, Verf.[5]). Es sind darum diese Gewebsmassen nicht bloß chorioepitheliomähnliche, sondern chorioepitheliomatöse, aus dem Ektoderm des Teratoms entstandene und den übrigen ektodermalen Elementen (Epidermis mit ihren Anhangsgebilden, Neuroepithel) völlig gleichwertige.

fasser des eingangs genannten Aufsatzes ist augenscheinlich nur die erste dieser 3 Arbeiten bekannt. In der letztzitierten berichte ich ausführlich über ein Eierstocksteratom bei einem 9 jährigen Mädchen: das auch neuroepitheliale Formationen führende Teratom enthielt in kolossalen Mengen Chorioepitheliomgewebe.

[1]) Vgl. bei W. Risel: Über das maligne Chorioepitheliom etc. Leipzig 1903, S. 16 ff.; insbesondere auch die aus der Laudauschen Klinik stammenden Fälle von L. Pick. Berl. klin. Wochenschr. 1897, Nr. 49 und Zagorjanski-Kissel, Arch. f. Gynäkol. Bd. 67, H. 2, 1902.

[2]) Vgl. die Zusammenstellung derselben in der Dissertation meines Schülers Hans Askanazy, Zur Kenntnis der chorioepitheliomatösen Wucherungen in den Teratomen der Keimdrüsen. Leipzig 1904. Daß in solchen Teratomen auch gelegentlich die Bilder des Chorioepithelioma atypicum vorkommen können, beweist der interessante Fall Westenhoeffers, den ich selbst zu sehen Gelegenheit hatte (1, S. 107).

[3]) S. o. 2 c.

[4]) J. Ritchie, A case of embryoma occuring in the mediastinum. The journ. of obstetr. and gynaekol. of the British empire. July 1903. Neben einer „Dermoidcyste" im vorderen Mediastinum eines 24 jährigen Mannes ein solider, hämorrhagischer, typisch chorioepitheliomatöser Abschnitt mit Chorioepitheliommetastasen in beiden Lungen, in Leber und Milz.

[5]) Vgl. die entsprechende Zusammenstellung a. a. O.

4. In Teratomen kann gelegentlich die eine Gewebsart die übrigen so stark überwuchern, daß die übrigen Gewebe nur noch in spärlichen Resten aufzufinden sind, ja, völlig vernichtet werden. Dieser Satz, den ich z. B. für das Schilddrüsengewebe in cystischen Eierstocksteratomen aufgestellt habe,[1]) ist in der Folge durch eine ganze Anzahl von Beobachtungen über allen Zweifel gesichert worden, vor allem durch die in gleicher Weise mühevollen wie exakten Untersuchungen Walthards.[2]) Er hat drei Kolloidstrumen des Eierstockes in Serienschnitte zerlegt, deren größte die hierfür gewiß respektablen Maße 11,5 : 7 : 6,5 cm besaß. Es wurden in der Schnittreihe aus der ganzen Geschwulst in „neun aufeinanderfolgenden Schnitten geschichtetes Pflasterepithel, Talg- und Schweißdrüsen" gefunden. „Sonst alles Strumagewebe." Eine bessere Illustration zur Lehre von der Überwucherung der Teratomelemente durch eine bestimmte Gewebsart — zugleich aber auch zur Schwierigkeit des Nachweises der ersteren in solchen Fällen — gibt es nicht. Immerhin seien hier z. B. noch 3 Fälle Ribberts[3]) zitiert von Rhabdomyomen des Hodens, wo das wachsende Muskelgewebe den einzigen nachweisbaren Bestandteil der ursprünglichen Mischgeschwulst ausmachte. Auch heben manche

[1]) L. Pick, Beitrag zur Lehre von den Geschwülsten etc. Berl. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 19, S. 440/41 und Nr. 26, S. 618 ff. Fr. Saxer (Ein Beitrag zur Kenntnis der Dermoide und Teratome. Ziegl. Beitr. z. pathol. Anatom. Bd. 31, 1902, S. 459) berichtet über „einen Zahn, der direkt in die Substanz des sonst normal erscheinenden Ovariums eingebettet ist, ohne daß sonst eine Spur irgendwelcher Geschwulst- oder Cystenbildung zu erkennen ist". Wenn ich diese Beobachtung als Beispiel für die vorwiegende Ausbildung einer Gewebsart (scil. hier des ektodermalen Zahngewebes) in Teratomen herangezogen habe, so bleibt dabei das Bindegewebsstroma des Zahnsäckchens mit seinen Lymph- und Blutgefäßen im nämlichen Sinne außer Betracht, in welchem wir ein Neurom, ein Gliom, ein Myom u. dergl. als Wucherungsprodukt einer Gewebsart (histioides Neoplasma Virchows) unter Vernachlässigung des Blutgefäßbindegewebsapparates aufzufassen pflegen (vgl. auch Saxer l. c. S. 475 und Ribbert, Geschwulstlehre, S. 619 u. S. 652). Im selben Sinne ist auch die Struma thyreoidea ovarii aus einer einseitigen Wucherung von Schilddrüsengewebe im Teratom entstanden, unbeschadet der gleichzeitigen Ausbildung des Stützgewebes und der ernährenden Blutgefäße dieser Struma. Auf alle Fälle ist es unrichtig, daß, wie in dem eingangs zitierten Aufsatze behauptet wird, der Zahn im Eierstock ein „gewöhnliches Teratom" mit den Abkömmlingen verschiedener Keimblätter darstellt. Das geht gegen Saxers eigene Meinung (l. c. S. 475).

[2]) M. Walthard, Über Struma ovarii colloides cystica im Ovarium. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 50, 1903, S. 567.

[3]) H. Ribbert, dieses Archiv Bd. 130.

Untersucher ausdrücklich hervor, wie schwierig es in Teratomen mit vorwiegender Ausbildung einer Gewebsform sei, die teratomatöse Natur des Neoplasma überhaupt festzustellen (1, S. 107, 108, v. Hansemann, Henke).

5. Daraus folgt durch einfache Analogie, daß die nicht selten besonders proliferationskräftigen chorioepitheliomatösen Anteile von Teratomen[1]) gelegentlich die übrigen Gewebsformen des Teratomes vollkommen zu ersticken vermögen.

Boströms[2]) typisch chorioepitheliomatös gebaute Tumoren in Hirn, Lunge, Leber, Nieren, retroperitonealen Lymphdrüsen bei einem 30 jährigen Manne oder das eingangs genannte typische metastasierende Chorioepitheliom der hinteren Blasenwand bei einer 75 jährigen Virgo sind klassische Beispiele für diese Geschwulstform, vorausgesetzt, daß die Untersuchung in bisher anscheinend fehlenden Schnittreihen — daß diese unerläßlich sind, beweist Walthard (s. o.) — die ausdrückliche Angabe der Autoren, es seien keine anderen Gewebsformen zu finden, nicht umstößt.

Mit anderen Worten: Es können Chorioepitheliome als Bestandteil von Teratomen oder selbst nach Überwucherung der anderen Gewebsformen als alleiniger Bestandteil derselben in vollkommener Unabhängigkeit von Schwangerschaft in allen Teilen des Organismus, des männlichen wie des weiblichen, auftreten. Sie stehen als Produkte einer verlagerten Blastomere, vielleicht auch eines befruchteten Polkörperchens, zu ihrem Träger im Verhältnis der Konsanguinität, nicht wie das gewöhnliche Chorioepitheliom, das von den Chorionepithelien eines befruchteten Eies seinen Ausgang nimmt, im Verhältnis der Descendenz.

Das ist die These, zu der ich bereits früher gelangt bin, und die in den obigen Ableitungen wurzelt. Ich vermag einen Fehler, der in diese Ableitungen eine Bresche legt, nicht zu entdecken. Die genannten Tatsachen haben sich in logischer Folge unter den Händen verschiedener Untersucher nacheinander entwickelt. Ihre Geschichte ist sozusagen ihr Gericht. Und so halte ich die Entstehung einer typisch chorioepitheliomatösen Blasengeschwulst — in diesem Organ sind bekanntlich teratomatöse Geschwülste als solche sichergestellt — aus einseitiger Entwickelung eines Teratoms für bei weitem wahrscheinlicher, als die Genese aus „rückgebildetem“ oder „entdifferenziertem“ Harnblasenepithel oder aus „ektodermalen Zellen der Cloake“, die mit dem Wolffschen Gang an die hintere Blasenwand verschleppt worden sind, oder etwa aus Blutgefäßperithelien unter Bildung von syncytiumähnlichen Riesenzellen.

[1]) Über die quantitativen Schwankungen derselben in den einzelnen Fällen von Hanfkorngröße bis zu erheblichstem Umfang vgl. bei Hans Askanazy a. a. O.

[2]) Verhdlg. d. deutsch. patholog. Gesellsch. 1902, Bd. 5, S. 202.

Gewiß kommen syncytienartige Zellformen[1]) auch sonst in allerlei malignen Geschwülsten heterogenster Herkunft vor, gewiß spielen syncytiumähnliche Sprossungen eine Rolle bei der Blutgefäßbildung, und es mag auch bei der Placentarentwickelung „Syncytium" nicht bloß aus dem embryonalen Trophoblast, sondern auch aus mütterlichen Elementen (Gefäßendothelien u. a.) hervorgehen. Aber allein auf den Befund syncytialer Formen hin ist weder das Vorkommen des Chorioepitheliomgewebes auf teratomatöser Grundlage behauptet worden, noch kann es auf der anderen Seite durch die erstgenannten Befunde erschüttert werden. Es ist eben nicht eine bloße „Identifizierung lediglich auf Grund der morphologischen Ähnlichkeit",[2]) welche die Erkenntnis der chorioepitheliomatösen Wucherungen in Teratomen und des reinen Chorioepithelioms auf teratomatöser Grundlage geschaffen hat, sondern eine Summe sicher beobachteter Tatsachen, welche ohne Lücke aneinanderschließen und geradewegs zu dieser Auffassung führen müssen.

Überhaupt sind, worauf ich schon an anderer Stelle hingewiesen habe, auch andere Untersucher zu der Deutung gewisser Geschwülste als einseitig entwickelte Teratome gelangt. Wilms hat diesen Gedanken wohl zuerst in präziser Weise ausgesprochen und lebhaft vertreten. Vor allem ist bei Ribbert in seinem Geschwulstwerke (a. a. O. S. 294, 618 etc.) eine

[1]) Vgl. Bonnet, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 18, 1903. H. 1, betreffs der Frage, wieweit für diese die Bezeichnung „Syncytien" zu recht besteht.

[2]) Vgl. Sternberg, a. a. O. S. 101. Ich bin dabei, um nicht mißverstanden zu werden, durchaus der Meinung, daß auch schon die morphologischen Charaktere des typischen Chorioepithelioms (Marchand) vollkommen spezifisch sind und ein eindeutiges, prima vista erkennbares Bild liefern.

In dem Falle jüngst durch Marx veröffentlichter bösartiger Lebergeschwulst (Ziegl. Beitr. z. patholog. Anatom. u. allgem. Patholog. Bd. 36, 1904, S. 585), welcher die morphologische und genetische Spezifität des Chorioepithelioms erschüttern soll, vermag ich mich nach den Abbildungen von der unbedingten Übereinstimmung wenigstens mit dem typischen Chorioepitheliom nicht zu überzeugen. In jedem Fall ist der Standpunkt des Autors selbst kein ganz klarer. M. betont (S. 601) die große Übereinstimmung seines Tumors, von dem er „mit aller Bestimmtheit ausschließen möchte, daß er ein Chorioepitheliom ist", mit dem „Sarcome angioplastique", möchte aber von diesen Geschwülsten nicht ausschließen, daß sie Chorioepitheliome sind. Albrechts Fall von Leberteratom mit chorionepithelähnlichen Formationen wird zwar (S. 597) zitiert, die Auffassung des vorliegenden Tumors als einseitig chorioepithelial entwickeltes Teratom aber überhaupt nicht in differential-diagnostische Erwägung gebracht. Überdies wurden auch die Hoden im Falle Marx nicht untersucht.

weitgehende Verwertung desselben zu finden. Es genügt mir, hier diese Autoren festzustellen.

Ich hoffe zuversichtlich, daß nach den vorstehenden Ableitungen meine Anschauung von der Genese des Chorioepithelioms auf teratomatöser Grundlage — unter Umständen als allein wuchernder Bestandteil eines Teratoms — auch bei meinem Herrn Kritiker von ihrer „Eigenart" verliert und an „Begründung" gewinnt.

Schon zweimal habe ich in der Chorioepitheliom-Frage die Genugtuung gehabt, eine von mir geäußerte Anschauung, die mit lebhafter Opposition begrüßt wurde, in der Folge zur Anerkennung gelangen zu sehen. So die Behauptung von der primären Genese des Chorioepithelioms außerhalb der Eiinsertion,[1]) so ferner die These vom Vorkommen chorioepitheliomatöser Wucherungen teratomatöser Art auch beim Weibe. Das „primäre Chorioepitheliom außerhalb der Eiinsertion" besitzt heute bereits eine ganze Literatur,[2]) und der gegen mich gerichtete Satz am Schlusse der Riselschen Monographie (a. a. O. S. 161), daß kein Grund vorliege, auch nur für einen Fall chorioepitheliomatöser Wucherung beim Weibe eine

[1]) Hier opponierte zuerst namentlich Schmorl, der aber seinen Gegenstandpunkt später zu meinen Gunsten änderte: vgl. die aus Schmorls Institut hervorgegangene Inaug.-Diss. Fiedlers (Kiel 1900), Beitrag zur Kenntnis der syncytialen Tumoren.

Risel schreibt (a. a. O S. 28) die Ideen von der Entstehung des primären Chorioepithelioms außerhalb der Eiinsertion Marchand zu und bemerkt in einer Fußnote, daß auch L. Pick (Über Metastasenbildung und Histologie der gutartigen Blasenmole. Verhandlg. d. deutsch. Naturforscherversammlg. Braunschweig 1897, II. Teil, 2, S. 111 und Von der gut- und bösartig metastasierenden Blasenmole. Berl. klin. Wochenschr. 1897, Nr. 49 u. 50.) „ähnliche Anschauungen vertreten habe". Herr Kollege Risel wird mir bei seinem historischen Sinne, den er in der Darstellung der Geschichte des Chorioepithelioms (a. a. O.) sonst allerwärts bekundet, die Richtigstellung nicht verübeln, daß diese Anschauung zuerst von mir in den genannten beiden Arbeiten in aller Präzision (vgl. insbesondere auch Berl. klin. Wochenschr., a. a. O. S. 1098) entwickelt und begründet worden ist, während sich Marchand erst im folgenden Jahre (1898) unter voller Anerkennung meiner Deduktionen ihr anschloß (vgl. F. Marchand, Über das maligne Chorioepitheliom etc. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 39, 1898, S. 184, 185, 210, 253). Eine bezügliche Stelle aus früheren Schriften Marchands ist mir nicht bekannt.

[2]) Vgl. bei Risel (a a. O. S. 165, 166) die 23 Nummern umfassende Zusammenstellung der einschlägigen Arbeiten, insbesondere auch die Abhandlung meines Schülers W. P. Zagorjanski-Kissel: Über das primäre Chorioepitheliom außerhalb des Bereiches der Eiansiedelung. Arch. f. Gynäkol. Bd. 67, H. 2, 1902, S. 326.

Entstehung aus einem teratoiden, dem Organismus der Trägerin gleichaltrigen Material anzunehmen, ist durch den von mir erbrachten Nachweis einer gewaltigen chorioepitheliomatös-teratomatösen Neubildung im Eierstock eines 9 jährigen virginalen Mädchens hinfällig geworden.

Es dürfte auch der von mir postulierten Lehre vom Vorkommen chorioepitheliomatöser Neubildungen beim Mann und Weib als einseitig entwickelte Teratome die Anerkennung nicht versagt bleiben. Eine tatsächliche Bestätigung der Existenz solcher Geschwülste liegt meines Erachtens in dem oben zitierten Fall Bostroems für den Mann und in dem Fall metastasierenden Chorioepithelioms der Harnblase, der den Ausgang der vorliegenden Erörterungen bildet, für das Weib bereits vor. —

Schließlich noch Eines:

Folgt man in chorioepitheliomhaltigen Teratomen (der Keimdrüsen) der histologischen Beschaffenheit der chorioepitheliomatösen Anteile, so läßt sich in bestimmten Fällen ein besonderes Verhalten der Langhanszellen insofern feststellen, als diese aus ihrer für gewöhnlich regellosen, diffusen Anordnung heraus in alveoläre, cystisch-papilläre und circumvasculäre („peritheliomatöse" oder „angiosarcomatöse") Anordnungen übergehen[1]). Auch Wucherungen dieser Art können — unter starkem, vielleicht völligem Zurücktreten des Syncytiums — schließlich nach Vernichtung aller oder doch der meisten anderen Bestandteile des Teratoms als eigene Geschwulstform sich präsentieren.[2])

Ich habe über Neubildungen dieser Art an anderer Stelle[3]) ausführlich berichtet und habe diese Geschwulstform als Epithelioma (Carcinoma, Kystoma, Kystoma papillare) chorioektodermale bezeichnet. Zugleich habe ich auch gezeigt, daß diese Auffassung im speziellen Fall durch einwandsfreie Argumente gestützt werden kann (Vorkommen mehr oder weniger ausgebildeter teratomatöser Abschnitte, Vorkommen von Syncytium mit typischem Bürstenbesatz). Mit den histologischen Bildern des Marchandschen Chorioepithelioms — mit denen des typischen und des atypischen — hat das Gewebe dieser Neubildungen Nichts gemeinsam. Ich führe das ausdrücklich an, weil mir die Prägung des Namens „Epithelioma chorioektodermale" als überflüssig beanstandet worden ist.[4]) Diesen Einspruch halte ich für unberechtigt. Würde man auch diese ihre ganz eigene

[1]) Diese sichere Feststellung erleichtert auch das Urteil über Sternbergs syncytiumhaltiges „peritheliales Sarcom" des Hodens (a. a. O. S. 105), zumal die Frage auftritt, warum denn „peritheliale Sarcome" von so besonderer Eigenart nun gerade in der (in anderen Fällen sicheres Chorioepitheliom enthaltenden) Keimdrüse auftreten.

[2]) Vgl. auch Ribbert, a. a. O. S. 620, obschon R. über die besondere (chorioetokdermale) Herkunft dieser im Teratom einseitig gewucherten Elemente sich nicht äußert.

[3]) s. auch dort die klinischen Ausführungen L. Landaus.

[4]) Berl. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 7, S. 177.

Morphologie besitzenden Geschwülste gleichfalls kurzweg als Chorioepitheliome bezeichnen, so würde die schon ohnehin schwierige Diskussion auf diesem Gebiet ohne Not noch weiter kompliziert.

---

## 2.

# Ätiologie der primären Nebenhodentuberkulose.

Von

Dr. Egon Hartung.

(Mit 4 Figuren im Text.)

---

Die primäre Nebenhodentuberkulose, welche sich als käsige Entzündung der Nebenhodenkanäle mit sekundären Knoten in der Umgebung darstellt, ist fast regelmäßig der Anfang der Genitaltuberkulose, und zwar beginnt sie meist im Schwanze des Nebenhodens.

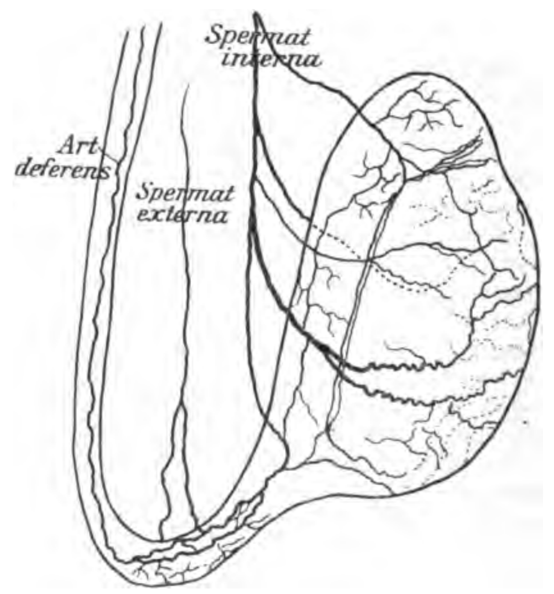
Für einen so konstanten Anfang müssen Gründe vorhanden sein, und es ist interessant, da die Frage noch nicht genügend geklärt ist, auf sie näher einzugehen.

Saltzmann und in letzterer Zeit Horwitz glauben die Frage gelöst zu haben, indem sie die Art der Verzweigung und die Verschiedenheit der Größe der Gefäße anschuldigen. Ich habe, um ihre Ansicht zu prüfen, 4 normale Hoden mit Karmingelatine injiciert und die Arterien mit ihren feinen Verzweigungen, soweit es möglich war, präpariert. Da ich durch die Darstellung der Gefäße ihre Meinung nicht bestätigen kann, seien die Präparate hier in Kürze angeführt.

Präparat I (s. Abbildung). Die Art. spermatica interna, welche im Plexus pampiniformis verläuft und mit Mühe aus demselben ausfindig gemacht wird, gibt zunächst, nach dem Austritt aus dem äußeren Leistenring, einen Ast zum Caput epididymidis, welcher in den oberen und hinteren Teil des Kopfes eindringt. Aus der Unterfläche des Kopfes sehen wir ein Gefäßchen austreten, welches man durch Präparation als Zweig der Kopfarterie erkennt. Dieser dringt, nachdem er längs der unteren Fläche des Kopfes mehrere kleine Äste abgegeben hat, in die Substanz des Hodens und anastomosiert hier mit einem Zweig eines Astes der Sperm. int. Die Kopfarterie entsendet Äste, die längs des Nebenhodens herab verlaufen und denselben versorgen, schließlich mit der Art. deferentialis, welche mit der Sperm. ext. vorher Anastomosen bildet, anastomosieren. Nach Abgabe der Kopfarterie begibt sich die Art. sperm. int. nach abwärts und bildet zunächst 2 Äste, welche auf beiden Seiten zur halben Höhe an den Hoden herantreten. Der Hauptstamm geht weiter abwärts, und indem er an die mediale Seite herantritt, teilt er sich, bevor er auf der inneren Fläche der

Albuginea anlangt. in 2 Äste. welche. nachdem sie auf der Innenfläche der Albuginea stark geschlängelt verlaufen sind, den größeren Teil des Hodens versorgen. Aus dem Hauptstamm entspringt noch eine Arterie. welche mit der Anastomose der Art. deferentialis, Sperm. ext. und Ästen des schwächeren Stammes der Sperm. int. anastomosiert.

Präparat II. Die Art. sperm. int. zerfällt zunächst in 2 Äste; der schwächere gibt ab: 1. die Kopfarterie, 2. eine Arterie für die obere Hälfte des Hodenparenchyms, 3. eine Arterie, welche längs des Nebenhodens verläuft, ihn versorgt und mit der Art. deferentialis und Sperm. ext. anastomosiert.

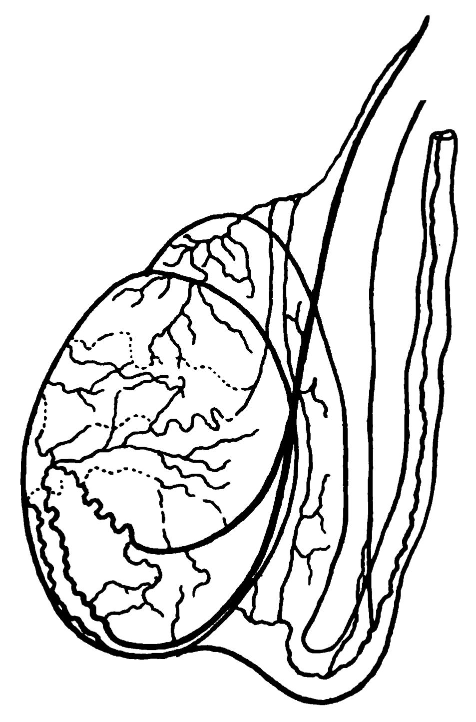



Präparat I.

Der Hauptstamm bewahrt die offenbar entwicklungsgeschichtlich zu erklärende Tendenz, vom untern Pol her an den Hoden heranzutreten und ihn zu versorgen. Es sind im wesentlichen 3 starke Äste, welche sich aus ihm entwickeln, der unterste anastomosiert mit der erwähnten Anastomose am Schwanze des Nebenhodens. Diese Anastomosenbildung am Schwanz des Nebenhodens ist konstant in jedem Präparat gefunden worden.

Präparat III. Die Sperm. int. teilts ich schon hoch oben im Leistenkanal in 2 ungleiche Äste. Der schwächere Ast teilt sich in 3 Zweige: 1. Kopfarterie, welche sich in 2 Äste spaltet. An der Unterfläche des Kopfes sieht man 2 Endäste der Kopfarterie in die Hodensubstanz eindringen und mit einem Ast aus dem Hauptstamm der Sperm. int. anastomosieren; 2. eine Arterie, welche den Körper des Nebenhodens ver-

sorgt; 3. eine Arterie, welche zum Hoden verläuft, ihre Verzweigung beschränkt sich auf die obere Hälfte des Hodens. Der Hauptstamm tritt von unten her an den Hoden heran mit 2 stark entwickelten Ästen. Ein schwacher dritter Ast erreicht den Hoden nicht, sondern geht mit 2 Zweigen in die Anastomose über, welche wiederum von der Art. deferentialis mit



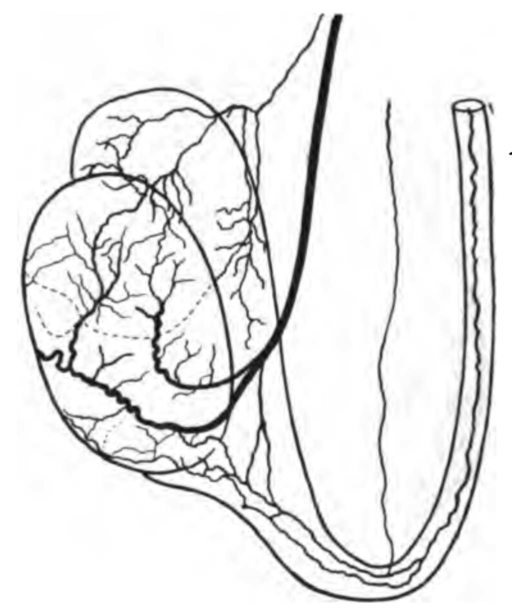
Präparat II.

Sperm. ext. gebildet wird. 2 feine Äste aus der deferentialis treten auch von unten her zur Hodensubstanz über.

Präparat IV. (Präparat III und IV sind von demselben Individuum.) Sperm. int. teilt sich ebenfalls hoch oben in 2 ungleiche Äste. Der schwächere hat 2 Äste: 1. eine Kopfarterie, ein Endast derselben anastomosiert mit einer aus der Hodensubstanz kommenden Arteria; 2. eine Arterie, welche sich in 2 Zweige teilt, beide laufen am Nebenhoden herab und versorgen ihn mit Ästen, der eine Zweig anastomosiert mit der in allen Fällen vorhandenen Anastomose der ungeteilten oder sich in mehrere Zweige auflösenden Art. deferentialis und der Sperm. ext. In diesem Präparat hat sich die Art. deferentialis in mehrere Zweige aufgelöst. Beide Zweige geben auch kleine Äste an die Hodensubstanz ab. Der Hauptstamm der Art. sperm. int. bewahrt die Tendenz, vom unteren Pol her den

Hoden zu versorgen, an welchen der Hauptstamm ungeteilt herantritt. Erst beim Durchtritt durch die Albuginea teilt er sich in 2 Äste, welche den größten Teil des Hodens versorgen.

Wenn man in bezug auf unsere Frage die Arterien betrachtet, so kann man den oben genannten Autoren nicht beipflichten. Schon ein Blick auf die nebenstehenden Figuren läßt uns an der Ansicht jener Autoren stark zweifeln. Durch die gerade im Schwanz der Nebenhoden vorhandenen Anastomosen ist die Ansiedlung des Bacillus wohl eher erschwert. Ja was die Ansicht völlig umstößt, ist das Verhalten der Venen. Das



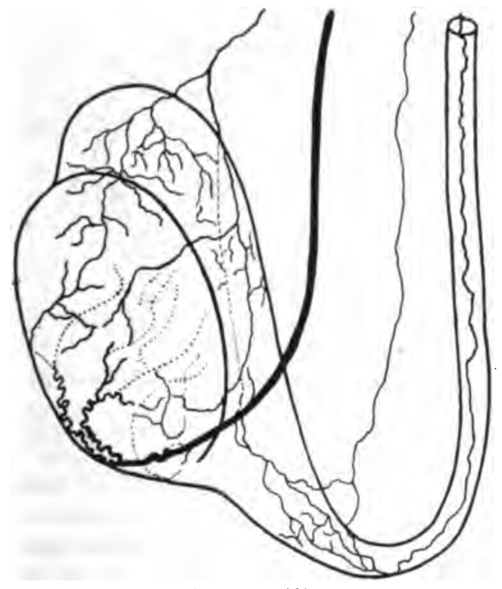
Präparat III.

venöse Blut sammelt sich in starken Venen längs des Nebenhodens. Es müßte also durch dasselbe analog der Bierschen Stauung gerade im Nebenhoden die Tuberkulose hintangehalten werden.

Um die Frage zu lösen, führte Bardenheuer den Umstand ins Feld, daß der Nebenhodenkanal plötzlich in scharfem Winkel in das anfänglich noch geschlängelte Vas deferens übergeht. Daß hier das Sekret stagniert, wies er experimentell nach. In diesem Stauungsgebiet fänden die im Blut enthaltenen Tuberkelbazillen eine vorzügliche Haftstelle. Mehr als diese physiologische Stauung des Sekretes mag wohl die Tuberkulose begünstigt werden durch die abnorme Stauung, welche durch die in verschiedener Anzahl vorhandenen Vasa aberrantia hervorgerufen wird, werden sie doch für die Entstehung anderer Prozesse, nämlich der Spermatocelen verantwortlich gemacht. Die Vasa aberrantis sind oft im Schwanz des

Nebenhodens zahlreicher vorhanden. Am Schwanze und Anfangsteil des Vas deferens befindet sich auch das Giraldèsche Organ (die Paradidymis), eine Reihe meist abgeplatteter und mannigfacher Körperchen, welche zusammengeknäuelte Kanälchen besitzen. Da diese secernieren, weil nachweislich in ihnen Sperma enthalten ist, ist es auch möglich, daß Tuberkelbazillen in sie ausgeschieden werden.

Dann ist andererseits folgender Umstand in Erwägung zu ziehen. Da die Tuberkulose anfangs mehr ein intracanaliculärer Prozeß ist im Gegensatz zu Lues, welche interstitiell ist und nur eine Verdrängung der ganzen Kanälchen bewirkt, ist bei letzterer eine Fortschaffung des in-

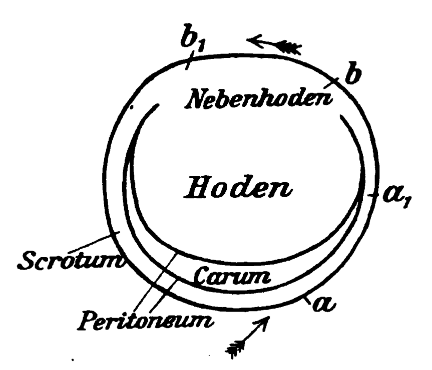


Präparat IV.

fektiösen Materials mit dem Sperma durch den Coitus aus dem Hoden nicht möglich, sehr wohl aber bei der Tuberkulose, so erklärt sich auch, daß die seltene primäre Hodentuberkulose im Gegensatz zu der des Nebenhodens meist interstitiell (nach Virchow) beginnt.

Als weitere Gründe sind die vorausgegangenen Entzündungen anzusehen, und zwar sowohl die durch Infektion, besonders Gonorrhoe, entstandenen, welche fast alle den Nebenhoden mehr schädigten als den Hoden selbst, als auch die durch Kontusionen entstandenen. Man wird bei letzterem Grund einwenden, daß die Kontusionen ebensosehr den Hoden schädigen, als den Nebenhoden. Ich bin aber anderer Überzeugung, indem ich glaube, daß bei vielen Kontusionen der Nebenhoden mehr geschädigt wird. Erstens ist der Schwanz des Nebenhodens am meisten nach unten gelagert, und da der Hoden von einem Cavum vaginale und doppeltem

Peritonaealüberzug umgeben ist, der Nebenhoden aber direkt mit der Tunica dartos und der äußeren Haut verbunden ist, so kommt eine Quetschung und Zerrung im Nebenhoden leichter zustande als im Hoden selbst. Nebenstehende Figur möge zum Verständnis dienen. Angenommen auf dem Querschnitt treffe in der Richtung des Pfeiles den Hoden in a von a bis $a_1$ ein Stoß. Dann wird die getroffene Scrotalhälfte am Hoden vorbeigleiten können und ihn selbst weniger schädigen. Beim Nebenhoden aber ist ein Vorbeigleiten des Scrotalsackes nicht möglich. Trifft z. B. eine Gewalt den Nebenhoden in b in der Richtung des Pfeiles, dann kann b zu $b_1$ nur unter weit größerer Zerrung als in ersterem Falle gelangen.




Querschnitt eines Hodens und Nebenhodens.

So sehen wir, daß nicht ein Grund, sondern eine Reihe von Gründen in Betracht zu ziehen sind, welche unsere Frage zu lösen imstande sind. Man muß davon Abstand nehmen, einen Grund in der Gefäßverteilung zu suchen, vielmehr sind in erster Linie die vorausgegangenen, teils durch Infektion, teils durch Kontusionen entstandenen Entzündungen anzuschuldigen. Dann einerseits nach Bardenheuer die physiologische Stauung im Schwanz des Nebenhodens, welche nach meiner Ansicht durch gerade im Nebenhoden vorhandene, durch die Entwicklungsgeschichte ihre Erklärung findende blindendigende Kanäle wesentlich vermehrt wird, andererseits ist die leichtere Fortschaffung des infektiösen Materials aus dem Hoden durch den Coitus in Betracht zu ziehen.

# Virchows Archiv
für
# pathologische Anatomie und Physiologie
und für
# klinische Medizin.

Band 180. (Siebzehnte Folge Bd. X.) Heft 2.


---

## IX.

## Beiträge zur Kenntnis der Blutfermente.


Von

Dozent Dr. Adolf Jolles,
Laboratoriumsleiter in Wien
und
Dr. Moritz Oppenheim,
Assistenten an Professor Fingers Klinik für Syphilis und Hautkrankheiten in Wien.


---

Bald nachdem man begonnen hatte, die chemischen Prozesse vom quantitativen Standpunkte zu betrachten, d. i. die an ihnen beteiligten Stoffe ihrer Menge nach zu messen, wandte man auch der Geschwindigkeit, mit welcher die Reaktionen erfolgen, einige Aufmerksamkeit zu, indem man in angemessenen Zeitabständen die Menge der in unverändertem Zustande noch vorhandenen Stoffe und die Menge der Reaktionsprodukte bestimmte. Jedermann, der chemische Reaktionen beobachtet, nimmt wahr, daß dieselben mit sehr verschiedener Geschwindigkeit verlaufen, indem manche sofort nach dem Zusammenbringen der reagierenden Körper, innerhalb einer überhaupt nicht meßbaren Zeitspanne vollendet sind, andere in wahrnehmbarer Weise fortschreiten, während wieder andere äußerst langsam oder scheinbar überhaupt nicht erfolgen, aber durch Anwesenheit gewisser Stoffe wesentlich beschleunigt werden. — Ein Vorgang der letztgenannten Art ist u. a. die Vereinigung von Wasserstoff und Sauerstoff zu Wasser, welche sich bei gewöhnlicher Temperatur nicht vollzieht, hingegen sofort, wenn man eine

geringe Menge fein verteilten Platins in das Gasgemenge bringt. Man nennt Körper, welchen diese Fähigkeit zukommt und deren es eine große Anzahl gibt, im allgemeinen Kontaktsubstanzen oder Katalysatoren, Vorgänge der oben angedeuteten Art katalytische Vorgänge. Zur Erklärung der katalytischen Vorgänge sind mehrere Theorien aufgestellt worden; so hat man angenommen, daß der Katalysator labile Verbindungen bildet, welche alsbald zerfallen, wobei Atome oder Atomgruppen in Freiheit gesetzt werden, die in statu nascendi kräftige Wirkungen auszuüben vermögen. Allerdings versagt die Zwischenstufentheorie in allen jenen zahlreichen Fällen, in welchen wegen der chemischen Natur des Katalysators eine Bildung von intermediären Verbindungen nicht anzunehmen ist.

Mehr Aussicht auf eine einheitliche Erklärung der katalytischen Vorgänge ergibt sich bei einem Vergleiche zwischen den kolloidalen Metallen, welche sämtlich starke Katalysatoren sind und den die Gährungen und sonstige physiologische Prozesse hervorrufenden geformten und ungeformten Fermenten, die gleichfalls sämtlich Kolloide sind. Die Analogie geht aber noch weiter, indem sich nämlich herausstellt, daß sowohl bei Prozessen, die unter Einfluß kolloidaler Metalle, als auch bei solchen, die unter Einfluß von Fermenten und Enzymen erfolgen, die katalytische Wirkung durch Zusatz gewisser, auf Organismen als Gifte wirkender Stoffe — Sublimat, Blausäure, Schwefelwasserstoff, Säuren — gehemmt oder aufgehoben wird.

Da sich nun die kolloidalen Lösungen bezüglich ihrer physikalischen Eigenschaften, nämlich Siedepunktserhöhung, Gefrierpunktserniedrigung und elektrischer Leitfähigkeit durchaus nicht wie wahre Lösungen verhalten, so kann man annehmen, daß in ihnen feste Stoffe in gequollenem Zustande enthalten sind, ähnlich wie Eiweißkörper mit Wasser aufquellen. In diesem Zustande bieten nun die Stoffe eine sehr große Oberfläche dar; die Reaktion verläuft unter Einwirkung der Oberflächenkräfte beschleunigt, es kann immer wieder neues Reaktionsgemisch in das Kolloid hineindiffundieren und derart in kurzer Zeit die ganze Reaktionsmasse diesen Weg durchlaufen. Diese Erklärung findet darin eine Stütze, daß geringe Mengen gewisser Stoffe zur „Vergiftung“ der Kataly-

satoren genügen, indem gemäß den vorstehenden Ausführungen in dem Kolloid stets nur ein geringer Teil des Reaktionsgemisches vorhanden ist. Die Theorie dieser Reaktionsverhältnisse findet sich vor allem in den Arbeiten Bredigs (Zeitschr. f. physik. Chemie).

Die Natur der nicht organisierten Fermente (Enzyme) als nicht krystallisierbare, kolloidale und leicht zersetzliche Körper bringt es mit sich, daß ihre chemische Konstitution noch nicht bekannt ist und somit ihre Klassifikation lediglich nach den Wirkungen, welche sie hervorzubringen vermögen, erfolgt.

Hiernach unterscheidet man:

1. Hydrolytische Enzyme.
2. Autolytische Enzyme.
3. Gerinnungsenzyme.
4. Oxydasen, das sind jene Enzyme, welche Oxydationsvorgänge beschleunigen und die man als Sauerstoffüberträger bezeichnen kann.
5. Katalase ist jenes Ferment, welches die Zersetzung des Wasserstoffsuperoxyds bewirkt.

Nachdem die Eigenschaft des Blutes, Hydroperoxyd zu zersetzen bereits erkannt worden ist,[1] machten wir uns zur Aufgabe:

1. Eine Methode zur Bestimmung der Größe der Hydroperoxydzersetzung zu finden,
2. festzustellen, von welchen Faktoren die Menge des zersetzten Hydroperoxyds abhängt,
3. zu ermitteln, durch welche Einflüsse die Zersetzung gehemmt wird.[2]

[1] Schönbein (Journ. f. prakt. Chemie 89, 22), Schmidt (Pflügers Archiv 6, 413), Gottstein (dieses Archiv 133, 295), W. Spitzer (Pflügers Archiv 67, 615), Raudnitz (Zeitschrift für Biologie 42, 92).

[2] Während wir mit vorliegender Arbeit beschäftigt waren, erhielten wir Kenntnis von einer Arbeit von G. Senter (Zeitschr. für physikalische Chemie, 44, 257), welche sich im wesentlichen mit der Reaktionskinetik der katalytischen Wasserstoffsuperoxyd-Zersetzung des Blutes befaßt. Senter hat auch den Einfluß einiger Enzymgifte auf den Reaktionsverlauf studiert und seine diesbezüglichen Resultate stimmen mit den von uns gefundenen im wesentlichen überein.

c) Herstellung der Blutlösung. Einem Kaninchen wird mit der Pipette aus der Aorta unter Beobachtung entsprechender Vorsichtsmaßregeln 1 ccm Blut entnommen, dieses wird mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und mit ebensolcher Lösung auf einen halben Liter aufgefüllt. Da es sich, wie schon weiter oben betont wurde, bei unseren Versuchen um Gewinnung von Vergleichszahlen und nicht um die Ermittelung des absoluten $H_2O_2$-Zersetzungsvermögens des Blutes handelt, welches in hohem Maße von Temperatur, Konzentrationsverhältnissen und Einwirkungsdauer abhängig ist, so beziehen sich alle folgenden Angaben auf die erwähnte Blutlösung und wurden nicht auf die Mengeneinheit unverdünnten Bluts umgerechnet.

An dem nachstehenden Beispiele soll die Berechnung der zersetzten $H_2O_2$-Menge aus den experimentell gefundenen Daten illustriert werden: Man bestimmt den Wirkungswert der zu verwendenden $H_2O_2$-Lösung durch Oxydation von Jodkalium und Titrieren des ausgeschiedenen Jods mit Hyposulfit. Bei 20 ccm $H_2O_2$-Lösung wurden 119,2 ccm Hyposulfitlösung verbraucht; 1 ccm der letzteren ist gleich 0,01268 g Jod oder 1,701 mg $H_2O_2$. 2 ccm Blutlösung werden mit 20 ccm $H_2O_2$-Lösung versetzt. Beim Zurücktitrieren wurden 49,0 ccm Hyposulfitlösung verbraucht, also wurden durch die Blutlösung 119,2—49,0 = 70,2 ccm Hyposulfitlösung entsprechende Menge $H_2O_2$, d. i. 70,2 × 0,001701 = 0,1194 g $H_2O_2$ zersetzt.

## Versuchsreihe Nr. 1.

Vor allem war zu ermitteln, in welchem Verhältnis die Menge der Blutlösung zu jener der $H_2O_2$ stehen muß, damit

Versuchsreihe

| Laufende Nummer des Versuchs | ccm Blutlösung | Zugesetzte $H_2O_2$-Lösung in ccm | Zurücktitriert mit $Na_2S_2O_3$ ccm | Der zugesetzten $H_2O_2$-Menge sind äquivalent ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 1 | 5 | 4,78 | 18,66 |
| 2 | 2 | 10 | 10,28 | 37,32 |
| 3 | 3 | 15 | 14,63 | 55,98 |
| 4 | 2 | 20 | 45,81 | 74,64 |
| — | — | 15 | 55,98 | 55,98 |
| 5 | 3 | 15 | 14,72 | 55,86 |
| 6 | 3 | 15 | 14,78 | 55,86 |
| 7 | 3 | 15 | 14,68 | 55,86 |
| — | — | 15 | 55,86 | 55,86 |
| 8 | 2 | 20 | 49,75 | 97,50 |
| 9 | 3 | 20 | 29,50 | 97,50 |
| 10 | 2 | 10 | 5,90 | 48,75 |
| 11 | 3 | 10 | 0,55 | 48,75 |
| — | — | 10 | 48,75 | 48,75 |
| — | — | 10 | 48,74 | 48,75 |

die zersetzte $H_2O_2$-Menge einen möglichst konstanten Wert annimmt (s. Tabelle 1).

Aus dieser Versuchsreihe geht hervor, daß konstante Werte für die $H_2O_2$-Zersetzung nur dann erhalten werden, wenn das Verhältnis der Menge der Blutlösung zu jener der $H_2O_2$-Lösung ein konstantes ist. Ist ein sehr großer Überschuß an $H_2O_2$ vorhanden, so steigt auch die Menge des zersetzten $H_2O_2$ an (Versuch 4). Bei gleichem Verhältnis der Mengen und gleichbleibender Einwirkungsdauer ist die Konstanz der erhaltenen Zahlen eine befriedigende (Versuche 1, 2, 3; 5, 6, 7). Verlängerung der Einwirkungsdauer bringt bedeutende Erhöhung der zersetzten $H_2O_2$-Menge mit sich.

## Versuchsreihe Nr. 2.

Es sollte nun festgestellt werden, welche Wirkung ein Zusatz von Salzsäure oder Lauge auf die $H_2O_2$ zersetzende Kraft des Blutes ausübt, ferner der Einfluß des Erwärmens, und schließlich, ob arterielles und venöses, frisches und gestandenes Blut in ihrem Verhalten gegenüber $H_2O_2$ Unterschiede zeigen (s. Tabelle 2).

Diese Versuche zeigen, daß die Katalasen des Blutes gegen

Nr. 1.

| Von der Blutlösung zersetztes $H_2O_2$, ausgedrückt durch die äquivalente Anzahl ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung | 1 ccm Blutlösung zersetzt $H_2O_2$, ausgedrückt in der äquivalenten Menge ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung | Einwirkungsdauer |
|---|---|---|
| 13,88 | 13,88 | 1 h |
| 27,04 | 13,52 | 1 h |
| 41,35 | 13,78 | 1 h |
| 28,83 | 14,42 | 1 h |
| — | — | 2 h |
| 41,14 | 13,71 | 2 h |
| 41,08 | 13,69 | 2 h |
| 41,18 | 13,73 | 2 h |
| — | — | 2 h |
| 47,75 | 23,87 | 4 h |
| 68,00 | 22,70 | 4 h |
| 42,85 | 21,43 | 4 h |
| 48,20 | 16,07 | 4 h |
| — | — | 4 h |
| — | — | 4 h |

Versuchsreihe

| Laufende Nummer | ccm Blutlösung | Angewendete Menge $H_2O_2$-Lösung in ccm | Zusatz | Einwirkungsdauer in h | Zurücktitriert mit $Na_2S_2O_3$ ccm | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1 | 10 | — | 2 | 12,82 | |
| 2 | 1 | 10 | 5 ccm $\frac{n}{10}$ HCl | 2 | 33,60 | |
| 3 | 1 | 10 | 5 ccm $\frac{n}{10}$ HCl | 2 | 29,56 | |
| — | — | 10 | — | 2 | 46,26 | |
| 4 | 1 | 10 | — | 40 | 5,15 | |
| 5 | 1 | 10 | 1 ccm $\frac{n}{10}$ NaOH | 40 | 5,18 | |
| 6 | 1 | 10 | 1 ccm $\frac{n}{10}$ HCl | 40 | 20,70 | |
| 7 | 1 | 10 | — | 40 | 5,24 | |
| — | — | 10 | — | 40 | 22,65 | |
| — | — | 10 | — | 2 | 23,56 | |
| 8 | 1 | 10 | — | 2 | 9,15 | |
| 9 | 1 | 10 | 10 ccm konz. HCl | 2 | 23,90 | |
| 10 | 1 | 10 | 1 ccm $\frac{n}{10}$ HCl | 2 | 26,40 | |
| — | — | 10 | — | 16 | 54,90 | |
| 11 | 1 | 10 | — | 16 | 26,75 | |
| 12 | 1 | 10 | — | 16 | 47,50 | |
| 13 | 1 | 10 | — | 16 | 46,98 | |
| 14 | 1 | 10 | $\frac{1}{2}$ ccm $\frac{n}{10}$ HCl | 16 | 49,30 | |
| 15 | 1 | 10 | — | 16 | 48,50 | |
| — | — | 10 | — | 16 | 44,80 | |
| 16 | 1 | 10 | — | 16 | 20,80 | |
| 17 | 1 | 10 | 0,25 ccm $\frac{n}{10}$ HCl | 16 | 29,80 | |
| 18 | 1 | 10 | 0,5 ccm $\frac{n}{10}$ HCl | 16 | 42,80 | |
| 19 | 1 | 10 | 1 ccm $\frac{n}{10}$ HCl | 16 | 43,30 | |
| 20 | 1 | 10 | — | 16 | 46,00 | |
| — | — | 20 | — | 2 | 190,0 | } 190,2 |
| — | — | 20 | — | 2 | 190,4 | |
| 21 | 2 | 20 | — | 2 | 49,3 | } 49,0 |
| 22 | 2 | 20 | — | 2 | 48,7 | |
| 23 | 2 | 20 | — | 2 | 43,6 | } 43,8 |
| 24 | 2 | 20 | — | 2 | 44,0 | |
| 25 | 2 | 20 | — | 2 | 79,5 | } 79,8 |
| 26 | 2 | 20 | — | 2 | 80,1 | |

Salzsäure sehr empfindlich sind, indem $\frac{1}{2}$ ccm $\frac{n}{10}$-Säure die $H_2O_2$-Zersetzung bedeutend herabmindert und diese durch konzentrierte Säure aufgehoben wird. Keinen Einfluß übt hingegen Lauge aus. Halbstündiges Erwärmen der Blutlösung auf 70°

Nr. 2.

| Der zugesetzten $H_2O_2$-Menge sind äquivalent ccm $Na_2S_2O_3$ | Von der Blutlösung zersetzte $H_2O_2$-Menge, ausgedrückt in der äquivalenten Anzahl ccm $Na_2S_2O_3$ | 1 ccm Blut zersetzt $H_2O_2$, ausgedrückt in der äquivalenten Anzahl ccm $Na_2S_2O_3$ | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 46,26 | 33,44 | 33,44 | |
| 46,26 | 12,66 | 12,66 | |
| 46,26 | 16,70 | 16,70 | |
| 46,26 | — | — | |
| 22,65 | 17,50 | 17,50 | |
| 22,65 | 17,47 | 17,47 | |
| 22,65 | 1,90 | 1,90 | |
| 22,65 | 17,41 | 17,41 | |
| 22,65 | — | — | |
| 23,56 | — | — | |
| 23,56 | 14,41 | 14,41 | |
| 23,56 | — | — | |
| 23,56 | verdorben | — | |
| 54,90 | — | — | Bei Versuch 12 und 13 wurde die Blutlösung vorher ½ h lang auf 70° erwärmt, bei Versuch 15 ebenso lange gekocht. |
| 54,90 | 28,20 | 28,20 | |
| 54,90 | 7,40 | 7,40 | |
| 54,90 | 7,92 | 7,92 | |
| 54,90 | 5,60 | 5,60 | |
| 54,90 | 6,40 | 6,40 | |
| 44,80 | — | — | Bei Versuch 20 wurde die Blutlösung ½ h lang gekocht. |
| 44,80 | 24,06 | 24,06 | |
| 44,80 | 15,06 | 15,06 | |
| 44,80 | 2,00 | 2,00 | |
| 44,80 | 1,50 | 1,50 | |
| 44,80 | — | — | |
| 119,2 | — | — | |
| 119,2 | — | — | |
| 119,2 | 70,2 | 35,1 | Arterielles Blut. |
| 119,2 | | | " " |
| 119,2 | 75,4 | 37,7 | Venöses " |
| 119,2 | | | " " |
| 119,2 | 39,4 | 19,7 | Alte Blutlösung. |
| 119,2 | | | " " |

vermindert ihre Zersetzungskraft und Kochen hebt sie fast oder vollständig auf. Arterielles und venöses Blut zeigten keinen Unterschied im Verhalten, wohl aber erwies sich alte, gestandene Blutlösung weit weniger wirkungskräftig als frische.

Versuchsreihe

| Lfd. Nr. | ccm Blutlösung | Angewendete Menge $H_2O_2$-Lösung in ccm | Zusatz | Einwirkungsdauer in h | Zurücktitriert mit $Na_2S_2O_3$ ccm | Der zugesetzten $H_2O_2$-Menge sind äquivalent ccm $Na_2S_2O_3$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | 20 | — | 2 | 95,96 | 95,96 |
| 1 | 1 | 20 | — | 2 | 64,72 | 95,96 |
| 2 | 2 | 20 | — | 2 | 30,60 | 95,96 |
| 3 | 2 | 20 | 1 ccm $\frac{n}{10}$ Oxalsäure | 2 | 92,10 | 95,96 |
| 4 | 2 | 20 | 4 ccm $\frac{n}{10}$ Oxalsäure | 2 | 93,80 | 95,96 |
| 5 | 2 | 20 | 1 ccm $\frac{n}{10}$ Essigsäure | 2 | 54,80 | 95,96 |
| 6 | 2 | 20 | 5 ccm abs. Alkohol | 2 | 42,60 | 95,96 |
| 7 | 2 | 20 | 5 ccm Äther | 2 | 96,20 | 95,96 |
| — | — | 10 | — | 2 | 32,88 | 32,88 |
| 8 | 1 | 10 | — | 2 | 16,62 | 32,88 |
| 9 | — | 10 | — | 2 | 33,04 | 32,88 |
| 10 | 1 | 10 | 1 ccm 1%ige Phenollösung | 2 | 16,55 | 32,88 |
| — | — | 10 | 1 ccm 1%ige Phenollösung | 2 | 33,18 | 32,88 |
| 11 | 1 | 10 | 5 ccm Alkohol | 2 | 20,75 | 32,88 |
| 12 | — | 10 | 5 ccm Alkohol | 2 | 33,95 | 32,88 |
| 13 | 1 | 10 | 0,1 g $HgCl_2$ | 2 | 33,08 | 32,88 |
| 14 | 5 | 20 | 1 mg $HgCl_2$ | 2 | 61,6 | 114,3 |
| 15 | 5 | 20 | 1 mg $HgCl_2$ | 2 | — | — |
| 16 | 5 | 20 | 5 ccm $CHCl_3$ | 2 | — | — |
| 17 | 5 | 20 | 5 ccm $CHCl_3$ | 2 | 16,6 | 114,3 |
| 18 | 5 | 20 | 1 ccm $\frac{n}{10}$ $H_3BO_3$ | 2 | 6,0 | 114,3 |
| 19 | 5 | 20 | 1 g NaCl | 2 | 1,1 | 114,3 |
| 20 | 5 | 20 | 1 g NaCl | 2 | — | — |
| 21 | 5 | 20 | 1 ccm ca. 10%iges Phenol | 2 | 13,0 | 114,3 |
| 22 | 5 | 20 | 1 ccm $\frac{n}{10}$ Salicylsäure | 2 | 74,6 | 114,3 |
| 23 | 5 | 20 | — | 2 | 7,2 | 114,3 |
| 24 | 5 | 20 | — | 2 | — | — |
| — | — | 10 | — | 2 | 57,15 | 114,3 |

## Versuchsreihe Nr. 3.

Nun sollte der Einfluß von Essigsäure, Oxalsäure, Alkohol, Äther, Chloroform und verschiedener Antiseptica auf die $H_2O_2$-Zerlegung durch das Blut studiert werden. Auch wurde in einigen Fällen der $H_2O_2$-Überschuß sowohl jodometrisch als auch mittels Permanganat bestimmt, um die Permanganatmethode auf ihre Brauchbarkeit zu dem in Rede stehenden Zwecke zu prüfen (s. Tabelle 3).

Nr. 3.

| Von der Blutlösung zersetzte $H_2O_2$-Menge, ausgedrückt in der äquivalenten Anzahl ccm $Na_2S_2O_3$ | 1 ccm Blut zersetzt $H_2O_2$, ausgedrückt in der äquivalenten Anzahl ccm $Na_2S_2O_3$. | Von 1 ccm Blutlösung zersetztes $H_2O_2$ in g | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| — | — | — | |
| 31,24 | 31,24 | — | |
| 65,36 | 32,63 | — | |
| 3,86 | 1,93 | — | |
| 2,16 | 1,08 | — | |
| 41,16 | 20,58 | — | |
| 53,36 | 26,66 | — | |
| 0,26 | 0,13 | — | |
| — | — | — | |
| 16,26 | 16,26 | — | |
| — | — | — | |
| 16,63 | 16,63 | — | |
| — | — | — | |
| 13,20 | 13,20 | — | |
| — | — | — | |
| — | — | — | |
| 52,7 | 10,5 | — | |
| — | — | 0,0182 | |
| — | — | — | |
| 97,7 | 19,5 | — | |
| 108,3 | 21,6 | — | |
| 113,2 | 22,6 | — | |
| — | — | — | |
| 101,3 | 20,2 | — | |
| 39,7 | 7,9 | — | |
| 107,1 | 21,4 | — | |
| — | — | — | |
| — | — | — | |

Ad 9. Die Blutlösung wurde mit Äther geschüttelt und 1 ccm der ätherischen Schichte zum Versuche benutzt.

Ad 13. Das Sublimat wurde in 10 ccm $H_2O_2$ gelöst.

Bei den Versuchen Nr. 15, 16, 20 und 24 wurde die Bestimmung des $H_2O_2$ mit Permanganat vorgenommen, wobei die Versuchsbedingungen die gleichen wie bei den Versuchen Nr. 14, 17, 19 und 23 waren.

120,8 ccm Permanganat = 20 ccm $H_2O_2$-Lösung.

1 ccm Permang. = 1,6595 mg $H_2O_2$.

| | Zurücktitriert ccm $KMnO_4$ | Zersetztes $H_2O_2$ in aqu. $KMnO_4$-Menge |
|---|---|---|
| 15 | 66,05 | 54,75 ccm |
| 16 | 17,48 | 103,2 „ |
| 20 | 0,80 | 120,0 „ |
| 24 | 6,05 | 114,75 „ |

Aus vorstehender Tabelle ersehen wir, daß Essigsäure, Alkohol, Phenol bis zu bedeutender Stärke, auch Borsäure die $H_2O_2$ zersetzende Kraft des Blutes wenig beeinflussen und daß Chlornatrium und Chloroform überhaupt ohne Einfluß sind. Sublimat andererseits, wie leicht vorauszusehen ist, hemmt die Wirkung der Katalaren, und auch Salicylsäure übt eine stark hemmende Wirkung aus. Weiters haben die Versuche ergeben, daß das Enzym in Äther nicht löslich ist. Ferner wurde der

Nachweis erbracht, daß die $H_2O_2$-Bestimmung mittels Permanganat für die Zwecke, welche die vorliegende Arbeit verfolgt, ebensogut brauchbar ist, wie die jodometrische Methode, indem bei Parallelversuchen gut stimmende Resultate erhalten wurden. Dies war nicht ohne weiteres vorauszusehen, da ja in der Lösung, in welcher die Titration vorgenommen wird, Eiweißstoffe vorhanden sind, welche bekanntlich einerseits Jod aufnehmen, andererseits Permanganat zersetzen. Auf die Jodbindung brauchte bei den vorhergegangenen Versuchen keine Rücksicht genommen zu werden, da es sich ja, wie stets betont wurde, nur um die Gewinnung von Vergleichszahlen handelte.

Versuchsreihe

| Laufende Nummer des Versuchs | ccm Blutlösung | Zugesetzte $H_2O_2$-Menge in ccm | Zurücktitriert mit $Na_2S_2O_3$ ccm | Der zugesetzten $H_2O_2$-Menge sind äquivalent ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 2,0 | 30 | 55,55 | 138,78 |
| 2 | 2,0 | 20 | 47,12 | 92,52 |
| 3 | 3,0 | 30 | 32,48 | 138,78 |
| 4 | 3,0 | 20 | 2,20 | 92,52 |
| 5 | 1,0 | 30 | 66,95 | 138,78 |
| — | — | 20 | 92,52 | 92,52 |
| — | — | 20 | 95,96 | 95,96 |
| 6 | 1,0 | 20 | 64,72 | 95,96 |
| 7 | 1,5 | 20 | 48,32 | 95,96 |
| 8 | 2,0 | 20 | 30,60 | 95,96 |
| 9 | 2,5 | 20 | 14,20 | 95,96 |

Aus den Versuchen der Tabelle 4 geht hervor, daß bei überlanger Einwirkungsdauer die Resultate unsicher werden, indem dann selbst bei gleichbleibendem Verhältnis von Blutlösung zu $H_2O_2$-Lösung die zersetzte Menge des letzteren schwankt (Versuch 2 und 3). Ebenso zeigt sich, daß bei gleichlanger Einwirkungsdauer und wachsendem $H_2O_2$-Überschuß die zersetzte Menge ganz auffallend steigt (Versuch 5). Dies ist ein neuer Beweis dafür, daß es außerordentlich schwierig, wenn nicht unmöglich ist, die absolute $H_2O_2$-Zersetzungskraft des Blutes zu ermitteln; ferner ersieht man hieraus, daß man, um vergleichbare Zahlen zu erhalten, das Verhältnis von Blutlösung zu $H_2O_2$-Lösung in gewissen Grenzen halten muß und die Einwirkungsdauer nicht über Gebühr verlängern darf.

**Bestimmung der katalytischen Kraft von Menschenblut.**

Die Entnahme der Blutproben erfolgte in der Art, daß mittels des Stechers an der Fingerbeere oder am Ohrläppchen seitlich ein kräftiger Einstich gemacht wurde, worauf man mit der Kapillarpipette 0,05 ccm ansaugte. Man vermeidet hierbei den Eintritt von Luftblasen und bläst den Pipetteninhalt in ein 50 ccm Kölbchen aus, spült mit 0,9prozentiger physiologischer Kochsalzlösung nach und füllt schließlich mit solcher bis zur Marke auf. Von der so erhaltenen Blutlösung wurden stets 10 ccm mit $H_2O_2$-Lösung versetzt und der unzersetzt gebliebene Anteil der letzteren in der eingangs dieser Abhand-

Nr. 4.

| Von der Blutlösung zersetztes $H_2O_2$, ausgedrückt in der äquivalenten Anzahl ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung | 1 ccm Blutlösung zersetzt $H_2O_2$, ausgedrückt in der äquivalenten Anzahl ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung | Einwirkungsdauer |
|---|---|---|
| 83.20 | 41,61 | 16 h |
| 45,40 | 22,70 | 16 h |
| 106,30 | 35,43 | 16 h |
| 90.32 | 30.11 | 16 h |
| 71,83 | 71,83 | 16 h |
| — | — | 16 h |
| — | — | 2 h |
| 31.24 | 31.24 | 2 h |
| 47,64 | 31,70 | 2 h |
| 65,36 | 32,63 | 2 h |
| 81.87 | 32,74 | 2 h |

lung ausführlich beschriebenen Weise quantitativ bestimmt. Die verwendeten Blutpropen entstammen sämtlich Patienten der Klinik für Syphilis und Hautkrankheiten des Herrn Prof. Dr. Finger.

Bevor jedoch eine längere Reihe von Einzelproben durchgeführt wurde, um zu ermitteln, ob der Katalasengehalt des menschlichen Blutes einen annähernd konstanten Wert hat, erschien es geboten, festzustellen, welchen Einfluß verschiedene Zusätze, Temperaturänderung, das Schütteln des Gemisches, das Vorhandensein des Serums, längeres Stehenlassen der Blutlösung und oftmaliger $H_2O_2$-Zusatz ausüben.

Aus den Versuchen der Tabelle 5 entnehmen wir, daß das Vermischen des Blutes verschiedener Individuen die katalytische

Kraft nicht beeinträchtigt, sondern daß dieses dem Durchschnitt aus den den Einzelproben zukommenden Zahlen entspricht, daß ferner Chlorzink und Fluornatrium bedeutend, Kupfersulfat wenig hemmt und Zinnchlorür die $H_2O_2$-Zersetzung aufhebt.[1])

Versuchsreihe

| Nr. des Versuches | ccm Blutlösung a bezw. b | Zugesetzt ccm $H_2O_2$-Lösung | Zurücktitriert mit $Na_2S_2O_3$- bezw. $KMnO_4$-Lösung ccm | Vorgeschlagene $H_2O_2$-Menge entspricht ccm $Na_2S_2O_2$ bezw. $KMnO_3$-Lösung | Vom Blut zersetztes $H_2O_2$, ausgedrückt in der äquivalenten Anzahl ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2a | 15 | 99,7 $Na_2S_2O_3$ | 122,35 | 22,65 |
| 2 | 2b | 15 | 98,0 | 122,35 | 24,35 |
| 3 | 1a + 1b | 15 | 98,6 | 122,35 | 23,75 |
| 4 | 2b | 15 | 111,4 $KMnO_4$ | 122,35 | 10,95 |
| 5 | 2b | 15 | 104,4 " | 122,35 | 21,95 |
| 6 | 2b | 15 | 113,2 " | 122,35 | 9,15 |
| 7 | 2b | 15 | 122,6 " | 122.35 | — |
| — | — | 15 | 122,35 " | 122,35 | — |
| — | — | 15 | 122,35 $Na_2S_2O_3$ | 122,35 | — |
| — | — | 20 | 163,10 " | 163,10 | — |

Versuchsreihe

| Nr. des Versuches | ccm Blutlösung bezw. Serum | Zugesetzte $H_2O_2$-Lösung in ccm | Beim Zurücktitrieren verbraucht $Na_2S_2O_1$-Lösung ccm | Die vorgeschlagene $H_2O_2$-Menge entspricht ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung | Zersetzte $H_2O_2$-Menge, in Anzahl ccm äquivalenter $Na_2S_2O_3$-Lösung |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 10 ccm Serum | 30 | 182,4 | 188,4 | 6,0 |
| 2a | 10 " Blut | 30 | 35,8 | 188,4 | 152,6 |
| 2b | 10 " " | 30 | 36,6 | 188,4 | 151,8 |
| 2c | 10 " " | 30 | 55,6 | 188,4 | 132,8 |
| 3 | 10 " Serum | 30 | 185,6 | 188,4 | 2,8 |
| 4 | 10 " " | 30 | 184,2 | 188,4 | 4,2 |
| 5 | 10 " " | 30 | 187,4 | 188,4 | 1,0 |
| 6 | 10 " " | 30 | 186,8 | 188,4 | 2.0 |
| — | — | 15 | 94,4 | 94,4 | — |

Wie wir aus Tabelle 6 ersehen, übt das Schütteln keinen Einfluß auf die $H_2O_2$-Zersetzung aus, wohl aber vermindert Temperaturerniedrigung die zersetzte Menge. Blutserum vermag überhaupt nicht $H_2O_2$ zu zerlegen, die geringen Mengen, welche zersetzt werden, sind der Anwesenheit von Spuren von Blutkörperchen

[1]) Über den Einfluß verschiedener Zusätze siehe übrigens: G. Senter. Zeitschr. f. physik. Ch. 44, 257.

zuzuschreiben. Es war nun zu untersuchen, ob nicht das Serum eine hemmende Wirkung auf die Tätigkeit der Katalaren der Blutkörperchen ausübt. Zu diesem Zwecke wurden 0,05 ccm Blut in ein Zentrifugierröhrchen gebracht, in dem sich 10 ccm

Nr. 5.

| Zusatz | Zersetzte $H_2O_2$-Menge in g | 1 ccm Blut zersetzt g $H_2O_2$ | Titer. Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| — | 0,03828 | 19,14 | 1 ccm $KMnO_4$-Lösung = 1,694 mg $H_2O_2$. |
| — | 0,04152 | 20,76 | 1 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung = 1,694 mg $H_2O_2$. |
| — | 0,04005 | 20,03 | Die mit a und b bezeichneten Blutproben |
| $ZnCl_2$ | 0,01846 | 9,23 | rühren von zwei verschiedenen Personen her. |
| $CuSO_4$ | 0,03727 | 18,64 | |
| NaFl | 0,01542 | 7,71 | |
| $SnCl_2$ | — | — | |
| — | — | — | |
| — | — | — | |
| — | — | — | |

Nr. 6.

| Zersetzte $H_2O_2$-Menge in g $H_2O_2$ | In Blut zersetzt g $H_2O_2$ | Titer. Bemerkungen |
|---|---|---|
| 0,009465 | 0,946 | 100 ccm $\frac{n}{10}$-Oxalsäure = 106,6 ccm $KMnO_4$-Lösung. |
| 0,24074 | 24,07 | 1 ccm $KMnO_4$-Lösung = 1,596 mg $H_2O_2$. |
| 0,23947 | 23,94 | 10 ccm $H_2O_2$-Lösung = 62,22 ccm $KMnO_4$-Lösung. |
| 0,2095 | 20,95 | 1 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung = 1,578 mg $H_2O_2$. |
| 0,004417 | 0,441 | Bei den Versuchen 2a, 2b, 2c wurde die näm- |
| 0,006626 | 0,662 | liche Blutprobe verwendet, nur wurde bei 2a und |
| 0,001577 | 0,157 | 2b bei Zimmertemperatur (17—18° C) gearbeitet, |
| 0,003155 | 0,315 | und zwar wurde bei 2a zwölfmal, bei 2b nur ein- |
| — | — | mal geschüttelt, während bei 2c die Temperatur 3°C |
| | | betrug, wobei gleichfalls zwölfmal geschüttelt wurde. |

9%ige Kochsalzlösung befanden; es wurde zentrifugiert und dann eine Stunde lang absitzen gelassen, worauf man die über den abgesetzten Blutkörperchen stehende Flüssigkeit abgoß, neuerdings NaCl zufügte, in einen 50 ccm-Kolben brachte und bis zur Marke auffüllte. Von dieser Blutkörperchenlösung wurden Proben auf ihr $H_2O_2$-Zersetzungsvermögen untersuchtund letzteres mit jenem von serumhaltigem Blute verglichen (s. Tabelle 7).

Versuchsreihe

| Nr. des Versuches | ccm Blutlösung, bezw. Blutkörperchen-Lösung | Zugesetzte $H_2O_2$-Lösung in ccm | Beim Zurücktitrieren verbraucht $Na_2S_2O_3$-Lösung ccm | Die vorgeschlagene $H_2O_2$-Menge ist äquivalent ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 10 ccm Blutlösung | 30 | 37,9 | 177,21 |
| 1a | 10 ccm Blutkörperchen-Lösung | 30 | 39,4 | 177,21 |
| 2 | 10 ccm Blutlösung | 30 | 32,6 | 177,21 |
| 2a | 10 ccm Blutkörperchen-Lösung | 30 | 34,4 | 177,21 |
| — | — | 10 | 59,07 | 59,07 |
| 3 | 10 ccm Blutlösung I | 30 | 33,45 | 162,51 |
| 4 | 10 „ „ II | 30 | 29,50 | 162,51 |
| 5 | 10 „ „ III | 30 | 36,50 | 162,51 |
| 6 | 10 „ alte „ I | 30 | 106,50 | 162,51 |
| 7 | 10 „ „ „ II | 30 | 104,80 | 162,51 |
| — | — | 10 | 54,17 | 54,17 |

Die Anwesenheit des Blutserums schwächt also das den roten Blutkörperchen anhaftende Enzym nicht, wie sich beim Vergleich der unter 1 und 2 verzeichneten Resultate mit jenen unter 2a und 2b ergibt. Hingegen zeigen die weiteren Versuche, daß beim Stehenlassen der Blutlösung die $H_2O_2$-zersetzende Kraft über die Hälfte sinkt.

Es sollte nun untersucht werden, ob sich die absolute $H_2O_2$-Zersetzungskraft der Blutkatalasen vielleicht derart feststellen läßt, daß man Blutlösung mit $H_2O_2$-Lösung versetzt, wenn diese aufgebraucht, d. h. mehr oder minder zur Gänze zersetzt ist, neue $H_2O_2$-Lösung zufügt u. s. f. — Zu diesem Zwecke wurden 0,1 ccm Blut in der mehrfach beschriebenen Weise auf 50 ccm gebracht, und 2 ccm der so erhaltenen Blutlösung mit 20 ccm $H_2O_2$-Lösung versetzt. Nachdem diese $H_2O_2$-Menge fast aufgebraucht war, fügte man wieder 20 ccm frische Lösung zu, wartete deren Zersetzung ab, um neue 20 ccm frische Lösung zuzusetzen, dann nochmals 20 ccm und zuletzt 25 ccm, — im ganzen also 85 ccm 1 prozentige $H_2O_2$-Lösung, d. i. 0,850 g $H_2O_2$. Beim Zurücktitrieren verbrauchte man 117,1 ccm n/10 $Na_2S_2O_3$-Lösung = 0,199 g $H_2O_2$; die 2 ccm Blutlösung zersetzten also 0,850 — 0,199 = 0,651 g $H_2O_2$, daher zersetzte 1 ccm Blut 162,8 g $H_2O_2$. Die außerordentliche Höhe dieser Zahl gegenüber den bei einmaligem $H_2O_2$-Zusatz und kürzerer, nämlich etwa zweistündiger Einwirkungsdauer er-

Nr. 7.

| Der zersetzten $H_2O_2$-Menge äquivalente Anzahl ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung | Die zersetzte $H_2O_2$-Menge in g | 1 ccm Blut zersetzt g $H_2O_2$ | Titer. Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 139,3 | 0,2369 | 23,69 | Bei 1, 1a, 2, 2a: |
| 137,8 | 0,2344 | 23,44 | 1 ccm $H_2O_2$-Lösung = 1,0048 g $H_2O_2$. |
| 144,61 | 0,2459 | 24,59 | 1 ccm $Na_2S_2O_3$ - Lösung = 1,701 mg $H_2O_2$. |
| 142,81 | 0,249 | 24,29 | |
| — | — | — | Bei 3 bis 7: |
| 129,06 | 0,2197 | 21,97 | 1 ccm $H_2O_2$-Lösung = 0,922 mg $H_2O_2$. |
| 133,01 | 0,2265 | 22,65 | 1 ccm $Na_2S_2O_3$ - Lösung = 1,703 mg $H_2O_2$. |
| 126,01 | 0,2145 | 21,46 | |
| 56,01 | 0,0953 | 9,54 | |
| 57,71 | 0,0982 | 9,83 | |
| — | — | — | |

mittelten Resultaten zeigt, daß es ein fruchtloses Beginnen wäre, auf dem angedeuteten Wege die absolute $H_2O_2$-Zersetzungskraft des Blutes zu bestimmen. Dieses Ergebnis ist weiter nicht erstaunlich, wenn man sich an das in der Einleitung dieser Abhandlung über die Eigenschaften der Katalysatoren Gesagte erinnert, indem diese ja geradezu als Körper definiert wurden, welche ohne selbst qualitative oder quantitative Veränderungen zu erleiden, imstande sind, (theoretisch) unbegrenzte Mengen anderer Stoffe zu zerlegen oder umzuwandeln.

Es folgen nun, in Tabellenform zusammengestellt, die Daten einer größeren Anzahl von Bestimmungen der katalytischen Kraft von Menschenblut. Wie bereits erwähnt wurde, rühren die Proben von der Fingerschen Klinik her; die Untersuchung erfolgte stets in frischem Zustande, sofort nach der Entnahme und die Einwirkungsdauer betrug immer zwei Stunden. Der bei jeder einzelnen Bestimmung eingehaltene Vorgang bestand darin, daß 0,05 ccm frisches Blut mit 0,9 prozentiger Kochsalzlösung auf 50 ccm gebracht wurden und daß man von diesen 50 ccm Blutlösung 10 ccm mit 30 ccm etwa 1 prozentiger $H_2O_2$-Lösung von genau bekanntem Gehalt versetzt; nach zweistündiger Einwirkung wurde nach Salzsäure- und Jodkalium- sowie Stärkekleisterzusatz mit Thiosulfat zurücktitriert. Der Titer der $H_2O_2$- wie auch der Thiosulfatlösung wurde täglich kontrolliert (s. Tabelle 8).

Versuchsreihe

| Datum der Probe-nahme | Nr. des Ver-su-ches | Von 50 ccm Blut-lösung ge-nommen ccm | Vorge-schla-gen $H_2O_2$-Lösung ccm | Der vorge-schlagenen $H_2O_2$-Menge sind äquiva-lent $Na_2S_2O_3$-Lösung ccm | Beim Zurück-titrieren verbrauchte Anzahl ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung | Zersetztes $H_2O_2$ in äqui-valenter Anzahl ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 16./2. | 1 | 10 | 30 | 190,4 | 51,6 | 138.8 |
| | 2 | 10 | 30 | 190,4 | 33,2 | 157.2 |
| | 3 | 10 | 30 | 190,4 | 39,9 | 150.5 |
| | 4 | 10 | 30 | 190,4 | 50,2 | 140,2 |
| | 5 | 10 | 30 | 190,4 | 64,2 | 126,2 |
| | 6 | 10 | 30 | 190,4 | 43,0 | 147,4 |
| | — | — | 15 | 95,2 | 25,2 | — |
| 31./3. | 1 | 10 | 30 | 187,6 | 56,8 | 130,8 |
| | 2 | 10 | 30 | 187,6 | 57,0 | 130,6 |
| | 3 | 10 | 30 | 187,6 | 54,4 | 133,2 |
| | 4 | 10 | 30 | 187,6 | 39,2 | 148,4 |
| | — | — | 15 | 93,8 | 93,8 | — |
| 14./4. | 1 | 10 | 30 | 210,6 | 95,4 | 115,2 |
| | 2 | 10 | 30 | 210,6 | 62,9 | 147,7 |
| | 3 | 10 | 30 | 210,6 | 73,2 | 137,4 |
| | 4 | 10 | 30 | 210,6 | 71,3 | 139,3 |
| | 5 | 10 | 30 | 210,6 | 60,3 | 150,3 |
| | — | — | 15 | 105,3 | 105,3 | — |
| 15./4. | 1 | 10 | 30 | 207 9 | 102,3 | 105,6 |
| | 2 | 10 | 30 | 207,9 | 64,2 | 143,7 |
| | 2*) | 10 | 30 | 207,9 | 64,8 | 143,1 |
| | 5 | 10 | 30 | 207,9 | 74,6 | 133,3 |
| | — | — | 10 | 69,3 | 69,3 | — |
| 16./4. | 1 | 30 | 30 | 176,4 | 47,7 | 128,7 |
| | 2 | 30 | 30 | 176,4 | 49,2 | 127,2 |
| | 3 | 30 | 30 | 176,4 | 42,7 | 133,7 |
| | 4 | 30 | 30 | 176,4 | 36,7 | 139,7 |
| | 5 | 30 | 30 | 176,4 | 63,2 | 113,2 |
| | 6 | 30 | 30 | 176,4 | 50,2 | 126,2 |
| | — | 10 | 10 | 58,8 | 58,5 | — |
| 24./4. | 1 | 10 | 30 | 176,7 | 45,1 | 131.6 |
| | 2 | 10 | 30 | 176,7 | 48,6 | 128.1 |
| | 3 | 10 | 30 | 176,7 | 25,4 | 151,3 |

Nr. 8.

| Zersetztes $H_2O_2$ in g | 1 ccm Blut zersetzt g $H_2O_2$ | Titer. Bemerkungen |
|---|---|---|
| 0,2188 | 21,88 | 1 ccm $H_2O_2$ - Lösung = 0,0100 g $H_2O_2$. |
| 0,2478 | 24,78 | |
| 0,2372 | 23,72 | 1 ccm $Na_2S_2O_3$ - Lösung = 0,0013 g $H_2O_2$. |
| 0,2210 | 22,10 | |
| 0,1989 | 19,89 | |
| 0,2323 | 23,23 | |
| — | — | |
| 0,2174 | 21,74 | 1 ccm $H_2O_2$ - Lösung = 0,0140 g $H_2O_2$. |
| 0,2171 | 21,72 | 1 ccm $Na_2S_2O_3$ - Lösung = 0,00166 g $H_2O_2$. |
| 0,2214 | 22,15 | Die Proben 1 und 2 stammen von demselben |
| 0,2467 | 24,68 | Individuum. |
| — | — | |
| 0,1886 | 18,87 | 1 ccm $H_2O_2$ - Lösung = 0,0115 g $H_2O_2$. |
| 0,2419 | 24,19 | 1 ccm $Na_2S_2O_3$ - Lösung = 0,00164 g $H_2O_2$. |
| 0,2250 | 22,50 | |
| 0,2282 | 22,82 | |
| 0,2462 | 24,62 | |
| — | — | |
| 0,1744 | 17,44 | 1 ccm $Na_2S_2O_3$ - Lösung = 0,00166 g $H_2O_2$. |
| 0,2384 | 23,84 | Die Proben wurden am 14./4. entnommen, nach |
| 0,2374 | 23,74 | 24stündigem Stehen wurde ihre katalytische Kraft |
| 0,2212 | 22,12 | untersucht. Wie der Vergleich mit der Tabelle vom |
| — | — | 14./4. lehrt, hat dieselbe nur unbedeutend abgenommen. Probe 2*): 0,05 ccm Blut mit 0,9%iger NaCl-Lösung auf 10 cm aufgefüllt. Die über den am Boden befindlichen roten Blutkörperchen stehende NaCl-Lösung wurde abgegossen und durch 0,9%ige NaCl-Lösung ersetzt. Von dem durchgeschüttelten Gemenge wurden hierauf 10 ccm entnommen, und es zeigte sich wieder, daß die katalytische Kraft der Blutkörperchen für sich jener des serumhaltigen Blutes gleichkommt, daß also das Serum nicht hemmend wirkt. |
| 0,2160 | 21,60 | 1 ccm $H_2O_2$ - Lösung = 0,00987 g $H_2O_2$. |
| 0,2145 | 21,45 | 1 ccm $Na_2S_2O_3$ - Lösung = 0,00169 g $H_2O_2$. |
| 0,2255 | 22,55 | |
| 0,2356 | 23,56 | |
| 0,1909 | 19,09 | |
| 0,2128 | 21,28 | |
| — | — | |
| 0,2186 | 21,86 | 1) 1 ccm $Na_2S_2O_3$ - Lösung = 0,001669 g $H_2O_2$. |
| 0,2138 | 21,38 | 2) 1 ccm Permg. = 1,721 mg $H_2O_2$. |
| 0,2525 | 25,25 | Bei 2 und 2* wurden identische Blutproben das |

| Datum der Probe-nahme | Nr. des Ver-su-ches | Von 50 ccm Blut-lösung ge-nommen ccm | Vorge-schla-gen $H_2O_2$-Lösung ccm | Der vorge-schlagenen $H_2O_2$-Menge sind äquiva-lent $Na_2S_2O_3$-Lösung ccm | Beim Zurück-titrieren verbrauchte Anzahl ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung | Zersetztes $H_2O_2$ in äqui-valenter Anzahl ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 24./4. | 4 | 10 | 30 | 176,7 | 33,1 | 143,6 |
| | 5 | 10 | 30 | 176,7 | 65,9 | 110,8 |
| | 6 | 10 | 30 | 176,7 | 54,4 | 122,3 |
| | — | — | 10 | 58,9 | 58,9 | — |
| | 2* wie oben | 10 | 30 | zugesetzte $H_2O_2$-Menge entspricht ca. Permang. 172,33 | zurücktitriert ccm Perm. 46,55 | in ccm Perm. 125,78 |
| 9./5. | 1 | 10 | 30 | 171,6 | 44,1 | 127,5 |
| | 2 | 10 | 30 | 171,6 | 4,9 | 166,7 |
| | 3 | 10 | 30 | 171,6 | 38,8 | 132,8 |
| | 4 | 10 | 30 | 171,6 | 6,3 | 165,3 |
| | 5 | 10 | 30 | 171,6 | 26,1 | 145,5 |
| | 6 | 10 | 30 | 171,6 | 32,2 | 139,4 |
| | 7 | 10 | 30 | 171,6 | 44,4 | 127,2 |
| | — | — | 15 | 85,8 | 85,8 | — |
| 18./5. | 1 | 10 | 30 | 171,3 | 36,0 | 135,3 |
| | 2 | 10 | 30 | 171,3 | 38,2 | 133,1 |
| | 3 | 10 | 30 | 171,3 | 11,7 | 159,6 |
| | 4 | 10 | 30 | 171,3 | 3,8 | 167,5 |
| | 5 | 10 | 30 | 171,3 | 12,9 | 158,4 |
| | 6 | 10 | 30 | 171,3 | 1,2 | 170,1 |
| | 7 | 10 | 30 | 171,3 | 35,3 | 136,0 |
| | 8 | 10 | 30 | 171,3 | 59,0 | 112,3 |
| | — | — | 15 | 85,65 | 85,65 | — |
| 19./5. | 1 | 10 | 30 | 177,3 | 17,4 | 159,9 |
| | 2 | 10 | 30 | 177,3 | 33,4 | 143,9 |
| | 3 | 10 | 30 | 177,3 | 14,8 | 162,5 |
| | 4 | 10 | 30 | 177,3 | 46,3 | 131,0 |
| | 5 | 10 | 30 | 177,3 | 8,1 | 169,2 |
| | 6 | 10 | 30 | 177,3 | 23,7 | 153,6 |
| | — | — | 10 | 59,1 | 59,1 | — |
| 20./5. | 1 | 10 | 30 | 181,2 | 31,5 | 149,7 |
| | 2 | 10 | 30 | 181,2 | 31,0 | 150,2 |
| | 3 | 10 | 30 | 181,2 | 29,1 | 152,1 |
| | 4 | 10 | 30 | 181,2 | 8,5 | 172,7 |
| | 5 | 10 | 30 | 181,2 | 22,6 | 158,6 |
| | 6 | 10 | 30 | 181,2 | 2,4 | 178,8 |
| | 7 | 10 | 30 | 181,2 | 14,4 | 166,8 |
| | 8 | 10 | 30 | 181,2 | 17,8 | 163,4 |
| | — | — | 10 | 60,4 | — | — |
| | — | — | 10 | 60,4 | — | — |

| Zersetztes $H_2O_2$ in g | 1 ccm Blut zersetzt g $H_2O_2$ | Titer. Bemerkungen |
|---|---|---|
| 0,2397 | 23,97 | erste Mal nach der Thiosulfat-, das zweite Mal |
| 0,1849 | 18,49 | nach der Permanganatmethode gearbeitet; die Über- |
| 0,2041 | 20,41 | einstimmung der Resultate ist befriedigend. |
| — | — | |
| 0,2165 | 21,65 | |
| 0,2359 | 23,59 | 1 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung = 1,8509 mg $H_2O_2$. |
| 0,3085 | 30,85 | 1 ccm $H_2O_2$-Lösung = 1,0587 mg $H_2O_2$. |
| 0,2458 | 24,58 | |
| 0,3059 | 30,59 | Die $H_2O_2$-Lösung wurde unter Verwendung von |
| 0,2628 | 26,28 | Phenolphtaleïn genau neutralisiert. |
| 0,2517 | 25,17 | |
| 0,2297 | 22,97 | |
| — | — | |
| 0,2214 | 22,14 | 1 ccm $H_2O_2$-Lösung = 0,934 mg $H_2O_2$. |
| 0,2178 | 21,78 | 1 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung = 1,636 mg $H_2O_2$. |
| 0,2611 | 26,11 | |
| 0,2740 | 27,40 | |
| 0,2591 | 25,91 | |
| 0,2783 | 27,83 | |
| 0,2225 | 22,25 | |
| 0,1837 | 18,37 | |
| — | — | |
| 0,2686 | 26,86 | 1 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung = 1,680 mg $H_2O_2$. |
| 0,2418 | 24,18 | 1 ccm $H_2O_2$-Lösung = 0,993 mg $H_2O_2$. |
| 0,2729 | 27,29 | |
| 0,2200 | 22,00 | $H_2O_2$-Lösung vorher genau neutralisiert. |
| 0,2842 | 28,42 | |
| 0,2580 | 25,80 | |
| — | — | |
| 0,2486 | 24,86 | 1 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung = 1,665 mg $H_2O_2$. |
| 0,2501 | 25,01 | 1 ccm $H_2O_2$-Lösung = 1,006 mg $H_2O_2$. |
| 0,2533 | 25,33 | |
| 0,2876 | 28,76 | Die $H_2O_2$-Lösung wurde vorher mit NaOH genau |
| 0,2641 | 26,41 | neutralisiert. |
| 0,2977 | 29,77 | |
| 0,2777 | 27,77 | |
| 0,2721 | 27,21 | |
| — | — | |
| — | — | |

| Datum der Probe-nahme | Nr. des Ver-su-ches | Von 50 ccm Blut-lösung ge-nommen ccm | Vorge-schla-gen $H_2O_2$-Lösung ccm | Der vorge-schlagenen $H_2O_2$-Menge sind äquiva-lent $Na_2S_2O_3$-Lösung ccm | Beim Zurück-titrieren verbrauchte Anzahl ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung | Zersetztes $H_2O_2$ in äqui-valenter Anzahl ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 29./5. | 1 | 10 | 30 | 177,0 | 31,0 | 146,0 |
| | 2 | 10 | 30 | 177,0 | 29,1 | 147,9 |
| | 3 | 10 | 30 | 177,0 | 36,3 | 140,7 |
| | 4 | 10 | 30 | 177,0 | 40,1 | 136,9 |
| | 5 | 10 | 30 | 177,0 | 39,0 | 138,0 |
| | 6 | 10 | 30 | 177,0 | 64,8 | 112,2 |
| | 7 | 10 | 30 | 177,0 | 27,3 | 149,7 |
| | 8 | 10 | 30 | 177,0 | 47,4 | 130,3 |
| | — | 10 | 15 | 88,50 | 88,5 | — |
| | — | 10 | 10 | 59,0 | 59,0 | — |
| 25./6. | 1 | 10 | 30 | 181,2 | 23,5 | 157,7 |
| | 2 | 10 | 30 | 181,2 | 65,7 | 115,5 |
| | 3 | 10 | 30 | 181,2 | 36,8 | 144,4 |
| | 4 | 10 | 30 | 181,2 | 61,0 | 120,2 |
| | 5 | 10 | 30 | 181,2 | 38,2 | 143,0 |
| | 6 | 10 | 30 | 181,2 | 31,1 | 150,1 |
| | 7 | 10 | 30 | 181,2 | 18,1 | 163,1 |
| | 8 | 10 | 30 | 181,2 | 75,5 | 105,5 |
| | — | — | 10 | 60,4 | 60,4 | — |
| | — | — | 15 | 90,6 | 90,6 | — |
| 27./6. | 1 | 10 | 30 | 172,5 | 54,4 | 118,1 |
| | 2 | 10 | 30 | 172,5 | 34,4 | 138,1 |
| | 3 | 10 | 30 | 172,5 | 28,2 | 144,3 |
| | 4 | 10 | 30 | 172,5 | 56,8 | 115,7 |
| | 5 | 10 | 30 | 172,5 | 56,2 | 116,3 |
| | 6 | 10 | 30 | 172,5 | 47,2 | 125,3 |
| | 7 | 10 | 30 | 172,5 | 32,1 | 140,4 |
| | — | — | 10 | 175,0 | 57,5 | — |
| | — | — | 15 | 85,75 | 85,75 | — |
| 8./8. | 1 | 10 | 30 | 183,6 | 23,7 | 159,9 |
| | 2 | 10 | 30 | 183,6 | 27,6 | 156,0 |
| | 3 | 10 | 30 | 183,6 | 35,3 | 148,3 |
| | 4 | 10 | 30 | 183,6 | 30,5 | 153,1 |
| | 5 | 10 | 30 | 183,6 | 43,6 | 140,0 |
| | 6 | 10 | 30 | 183,6 | 69,8 | 113,8 |
| | 7 | 10 | 30 | 183,6 | 69,7 | 113,9 |
| | 8 | 10 | 30 | 183,6 | 56,3 | 127,3 |
| | — | — | 10 | 61,2 | 61,2 | — |
| | — | — | 15 | 91,8 | 91,8 | — |
| 10./8. | 1 | 10 | 30 | 182,1 | 69,8 | 112,3 |
| | 2 | 10 | 30 | 182,1 | 66,8 | 115,3 |
| | 3 | 10 | 30 | 182,1 | 24,5 | 157,6 |
| | 4 | 10 | 30 | 182,1 | 70,4 | 111,7 |
| | 5 | 10 | 30 | 182,1 | 68,8 | 113,3 |
| | — | — | 10 | 60,7 | 60,7 | — |
| | — | — | 15 | 91,05 | 91,07 | — |

| Zersetztes $H_2O_2$ in g | 1 ccm Blut zersetzt g $H_2O_2$ | Titer. Bemerkungen | |
|---|---|---|---|
| 0,2461 | 24,61 | 1 ccm $Na_2S_2O_3$-Not. = 1,686 mg $H_2O_2$. | |
| 0,2494 | 24,94 | 1 ccm $H_2O_2$-Lösung — 0,995 mg $H_2O_2$. | |
| 0,2372 | 23,72 | | |
| 0,2308 | 23,08 | Die Blutproben 1—4 entstammten weiblichen | |
| 0,2327 | 23,27 | Individuen. | |
| 0,1892 | 18,92 | | |
| 0,2524 | 25,24 | | |
| 0,2197 | 21,97 | | |
| — | — | | |
| — | — | | |
| 0,2619 | 26,19 | 1 ccm $H_2O_2$-Lösung = 1,0033 mg $H_2O_2$. | |
| 0,1919 | 19,19 | 1 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung = 1,6612 mg $H_2O_2$. | |
| 0,2399 | 23,99 | | |
| 0,1997 | 19,97 | | |
| 0,2376 | 23,76 | | |
| 0,2495 | 24,95 | | |
| 0,2709 | 27,09 | | |
| 0,1753 | 17,53 | | |
| — | — | | |
| — | — | | |
| | | Hämoglobin | |
| 0,2018 | 23,60 | 70—72 | 1 ccm $H_2O_2$-Lösung = 0,9824 mg $H_2O_2$. |
| 0,2466 | 23,60 | 84 | 1 ccm $Na_2S_2O_3$-Lös. = 1,7086 mg $H_2O_2$. |
| 0,2466 | 24,66 | 63 | |
| 0.1977 | 19,77 | 78 | |
| 0,1987 | 19,87 | 80 | |
| 0,2141 | 21,41 | 76 | |
| 0,2399 | 23,99 | 80 | |
| — | — | — | |
| — | — | — | |
| 0,2611 | 26,11 | 1 ccm $H_2O_2$-Lösung = 0,999 mg $H_2O_2$. | |
| 0,2547 | 25,47 | 1 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung = 1,63 mg $H_2O_2$. | |
| 0,2421 | 24,21 | | |
| 0,2500 | 25,00 | | |
| 0,2286 | 22,86 | | |
| 0,1858 | 18,58 | | |
| 0,1890 | 18,90 | | |
| 0,2078 | 20,78 | | |
| — | — | | |
| — | — | | |
| | | Hämoglobin | |
| 0,1910 | 19,10 | 69 | 1 ccm $H_2O_2$-Lösung = 1,0 mg $H_2O_2$. |
| 0,1961 | 19,61 | 79 | 1 ccm $Na_2S_2O_3$-Lös. = 1,648 mg $H_2O_2$. |
| 0,2681 | 26,81 | 100 | |
| 0,1900 | 19,00 | 87 | |
| 0,1927 | 19,27 | 88 | |
| — | — | — | |
| — | — | — | |

| Datum der Probenahme | Nr. des Versuches | Von 50 ccm Blutlösung genommen ccm | Vorgeschlagen $H_2O_2$-Lösung ccm | Der vorgeschlagenen $H_2O_2$-Menge sind äquivalent $Na_2S_2O_3$-Lösung ccm | Beim Zurücktitrieren verbrauchte Anzahl ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung | Zersetztes $H_2O_2$ in äquivalenter Anzahl ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 20./8. | 1. | 10 | 30 | 182,7 | 45,2 | 137,5 |
| | 2 | 10 | 30 | 182,7 | 56,6 | 126,1 |
| | 3 | 10 | 30 | 182,7 | 69,4 | 113,3 |
| | 4 | 10 | 30 | 182,7 | 48,3 | 134,4 |
| | 5 | 10 | 30 | 182,7 | 46,9 | 135,8 |
| | 6 | 10 | 30 | 182,7 | 52,7 | 130,0 |
| | — | — | 10 | 60,9 | 60,9 | — |
| | — | — | 10 | 60,9 | 60,9 | — |

Es zeigt sich also, daß die Menge des von demselben Volumen Blute verschiedener Individuen zersetzten $H_2O_2$, welche ein Maß für die katalytische Kraft des Blutes darstellt, zwischen nicht allzuweiten Grenzen — 18,58 bis 30,85 — schwankt. Bezüglich des Verhaltens gestandenen Blutes und des Blutserums liegen bei Menschenblut die Dinge ganz ebenso wie bei Kaninchenblut, wie ja vorauszusehen war.

Von einer Konstanz des für verschiedene Individuen ermittelten $H_2O_2$-Zersetzungskraft des Blutes läßt sich nun allerdings nicht sprechen, doch kann man, da die Mehrzahl der gefundenen Werte zwischen 20 und 26 liegt, als beiläufigen mittleren Wert der Zahl 23 annehmen.

Wenn auch dieser Teil unserer Arbeit sich nicht mit der Veränderung der katalytischen Kraft des Blutes in pathologischen Fällen befaßt, so möge doch an dieser Stelle über einige Versuche berichtet werden, welche das Verhalten des Blutes gegenüber $H_2O_2$ bei Temperaturen weit unter und über der normalen, sowie andererseits bei Durchleiten von Leuchtgas betreffen. Aus diesen Versuchen geht nämlich mit voller Deutlichkeit die interessante Tatsache hervor, daß sowohl Erhitzen wie Abkühlen die $H_2O_2$-Zersetzung bedeutend herabsetzen, woraus sich mit zwingender Notwendigkeit Schlüsse über die Analogie der bei hohem Fieber und beim Erfrieren im Blute stattfindenden Vorgänge ergeben. Leitete man hingegen vor dem $H_2O_2$-Zusatze Leuchtgas durch die Blutlösung, so ergab sich bloß eine geringfügige Verminderung der $H_2O_2$-Zersetzung,

| Zersetztes $H_2O_2$ in g | 1 ccm Blut zersetzt g $H_2O_2$ | Hämoglobin | Titer. Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 0,2262 | 22,62 | 82—84 | 1 ccm $H_2O_2$-Lösung = 1,002 mg $H_2O_2$. |
| 0,2072 | 20,72 | 80 | 1 ccm $Na_2S_2O_3$-Lös. = 1,645 mg $H_2O_2$. |
| 0,1864 | 18,64 | 74—76 | |
| 0,2211 | 22,11 | 76—78 | |
| 0,2234 | 22,34 | 80—82 | |
| 0,2221 | 22,21 | 80 | |
| — | — | 74—60 | |
| — | — | — | |

was mit der allgemein angenommenen Erklärung, daß Leuchtgasvergiftung auf Bildung von Kohlenoxydhaemoglobin zurückzuführen ist, aufs beste übereinstimmt. Nachstehend die eben diskutierte Tabelle, wozu noch bemerkt sei, daß um jedem Trugschluß vorzubauen, der Wirkungswert der $H_2O_2$-Lösung gegenüber $Na_2S_2O_3$-Lösung unter den bei den einzelnen Versuchen herrschenden Bedingungen bestimmt wurde, also bei Zimmertemperatur, bei höherer, bei tieferer Temperatur und nach Durchleiten von Leuchtgas (s. Tabelle 9).

### Versuche mit dem Blute Kranker.

Nachdem wir nun festgestellt hatten, daß das Blut Gesunder einen ziemlich konstanten Gehalt an Katalasen enthält, wir also die Normalzahl entwickelt hatten (zwischen 20 und 25 g zersetzter $H_2O_2$-Menge von 1 ccm Blut in der von uns beschriebenen Weise), gingen wir daran, das Blut Kranker zu untersuchen. Wir wandten uns daher an die III. medizinische Klinik im allgemeinen Krankenhause (Vorsteher Hofrat Prof. v. Schrötter), die uns bereitwilligst das Material zur Verfügung stellte. Wir sagen daher an dieser Stelle Herrn Hofrat v. Schrötter und seinen Assistenten den Herren Dr. Weinberger und Dr. Reitter herzlichen Dank.

Im ganzen wurden 27 Fälle untersucht, 15 Männer und 12 Frauen. Die Art ihrer Erkrankung war folgende:

Tuberkulose in irgend einer Form 8 Fälle
Karzinome . . . . . . . . . . . . . . . . . . 7 „

Nephritis acuta und chronica .... 4 Fälle
Diabetes mellitus .............. 3 „
Sarkom ..................... 1 „
Leukämie ................... 1 „
Arteriosklerose ............... 1 „

Versuchsreihe

| Datum der Probe-nahme | Nr. des Ver-su-ches | Von 50 ccm Blut-lösung ge-nommen ccm | Vorge-schla-gen $H_2O_2$-Lösung ccm | Temperatur | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|
| 12./1. | 1 | 10 | 30 | 15° C | — |
| 1904 | 1 a | 10 | 30 | 0 bis −2° C | Die Flasche wurde in ein Eis-Salzgemenge eingestellt. |
| | 1 b | 10 | 30 | +40 bis +42° C | — |
| | 2 | 10 | 30 | 15° C | — |
| | 2 a | 10 | 30 | 0 bis −2° C | Im Eis-Salzgemenge gekühlt. |
| | 2 b | 10 | 30 | 40 bis +42° C | — |
| | 2 c | 10 | 30 | 15° C | Vor Zusatz des $H_2O_2$ 5 Minuten lang Leuchtgas in die 10 ccm Blutlösung eingeleitet. |
| | 3 | 10 | 30 | 15° C | — |
| | 3 a | 10 | 30 | 0 bis −2° C | — |
| | 4 | 10 | 30 | 15° C | — |
| | 4 a | 10 | 30 | 0 bis −2° C | — |
| | 4 b | 10 | 30 | 15° C | Vor Zusatz des $H_2O_2$ 5 Minuten Leuchtgas durchgeleitet. |
| | 5 | 10 | 30 | 15° C | — |
| | 5 a | 10 | 30 | 0 bis −2° C | — |
| | 5 b | 10 | 30 | +40 bis +42° C | — |
| | — | — | 10 | 0 bis −2° C | Im Eis-Salzgemenge 5 Minuten lang gekühlt. |
| | — | — | 10 | 15° C | — |
| | — | — | 10 | 40° C | — |
| | — | — | 10 | 15° C | In 10 ccm 0,9%ige NaCl-Lösung 5 Minuten lang Leuchtgas eingeleitet, hierauf 10 ccm $H_2O_2$-Lösung zugesetzt. |

1 ccm $H_2O_2$-Lösung = 0,988 mg $H_2O_2$.
1 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung = 1,71 mg $H_2O_2$.

Wir betonen schon jetzt, daß wir aus der Untersuchung dieser Fälle keine wie immer gearteten bindenden Schlüsse

ziehen wollen und können. Aus zwei Gründen nicht: erstens ist die Zahl der Fälle eine verschwindend kleine und zweitens waren wir nicht in der Lage, den Hämoglobingehalt, die Zahl der roten und weißen Blutkörperchen, die Blutdichte etc. zu bestimmen, und nur in Verbindung mit der Ermittlung der

Nr. 9.

| Der vorgeschlagenen $H_2O_2$-Menge sind äquivalent $Na_2S_2O_3$-Lösung ccm | Beim Zurücktitrieren verbrauchte Anzahl ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung | Zersetztes $H_2O_2$ in äquivalenter Anzahl ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung | Zersetztes $H_2O_2$ in g | 1 ccm Blut zersetzt g $H_2O_2$ |
|---|---|---|---|---|
| 173,4 | 10,0 | 163,4 | 0,2790 | **27,90** |
| 174,0 | 94,8 | 78,6 | 0,1344 | 13,44 |
| 172,5 | 58,8 | 113,7 | 0,1944 | 19,44 |
| 173,4 | 20,5 | 152,9 | 0,2614 | **26,14** |
| 174,0 | 88,6 | 85,4 | 0,1460 | 14,60 |
| 172,5 | 64,8 | 107,7 | 0,1842 | 18,42 |
| 172,8 | 29,2 | 143,6 | 0,2456 | 24,56 |
| 173,4 | 25,2 | 143,2 | 0,2534 | **25,34** |
| 174,0 | 106,1 | 67,9 | 0,1161 | 11,61 |
| 173,4 | 45,9 | 127,5 | 0,2160 | **21,60** |
| 174,0 | 84,4 | 89,6 | 0,1532 | 15,32 |
| 172,8 | 56,3 | 116,5 | 0,1992 | 19,92 |
| 173,4 | 107 u. N. | 162,7 | 0,2782 | **27,82** |
| 174,0 | 95,4 | 78,6 | 0,1344 | 13,44 |
| 172,5 | 59,4 | 113,1 | 0,1934 | 19,34 |
| 58,0 | 58,0 } Mittel 57,8 | — | — | — |
| 57,8 | 57,8 | — | — | — |
| 57,5 | 57,5 | — | — | — |
| 57,6 | 57,6 | — | — | — |

übrigen Blutbestandteile gewinnt die Katalasenbestimmung großen Wert. Es ist ja höchst wahrscheinlich, daß Beziehungen zwischen Wasserstoffsuperoxydzersetzungsgröße des Blutes und dessen Färbekraft, Erythrocytenzahl und Dichte bestehen, wie

wir auch in einigen Fällen beobachten konnten; wir wollten jedoch nicht dies konstatieren — es würde das diese Arbeit ins Unendliche ausdehnen — uns lag nur daran zu ermitteln, ob in pathologischen Fällen bedeutende Änderungen dieser Größe auftreten können. Und diese Frage müssen wir mit ja beantworten. Es sei daher diese Untersuchungsreihe nur als Anregung zu betrachten, an einem großen Materiale pathologischer Fälle den Katalasengehalt des Blutes in Verbindung mit den übrigen Blutzahlen zu untersuchen. Aus den Krankengeschichten der untersuchten Fälle haben wir die wichtigsten für unsere Zahlen in Betracht kommenden Daten herausgeschrieben.

Wir lassen diese nun mit der ermittelten Zahl der $H_2O_2$-Zersetzungsgröße folgen:

8 Fälle von Tuberkulose.

1. Barbara B., Prot.-No. 91, 19 Jahre alt, Bronchiectasie, von kleiner Statur, gracilem Knochenban. Tuberkelbazillen negativ. Körpergewicht 44 kg. $H_2O_2$-Zahl 10,18.
2. Johanna E., Prot.-No. 160, 40 Jahre alt, Pleuritis exsudativa bilateralis, klein, gracil, Tuberkelbazillen negativ, kein Albumen. $H_2O_2$-Zahl 22,04.
3. Barbara K., Prot.-No. 153, 16 Jahre alt, Tuberculosis peritonei, blaß, anämisch, Temp. 38,4°—38,7°, Urin frei von pathologischen Bestandteilen. $H_2O_2$-Zahl 16,98.
4. Johann G., 15 Jahre alt, Tuberculosis pulmonum et peritonei, Körpergewicht 30 kg, anämisch. $H_2O_2$-Zahl 11,35.
5. Fanny Z., Prot.-No. 97, 24 Jahre alt, Tuberculosis pulmonum et intestini, gracil, klein, Panniculus adiposus, Haut blaß, fahl, trocken, spröde, Urin normal, Indican stark vermehrt. Im Stuhl Tuberkelbazillen, Untersuchung vorgenommen am 26. August 1903, Exitus am 21. Oktober 1903; $H_2O_2$-Zahl 13,09.
6. Franz P., 17 Jahre alt, Tuberculosis pulmonum, mittelgroß, Muskulatur dürftig, blaß. Temperatur 38,4°; Urin normal, Tuberkelbazillen positiv. Untersucht am 5. Mai 1903. Exitus am 13. Juli 1903. $H_2O_2$-Zahl 9,87.

7. Abraham M., 43 Jahre alt, Tuberculosis. (Die Krankengeschichte war nicht auffindbar). $H_2O_2$-Zahl 21,31.

Tuberkulose.

| | Name | Alter | Krankheit | Besondere Bemerkungen | $H_2O_2$-Z. |
|---|---|---|---|---|---|
| Männer | Franz P. | 17 | Tbc. pulm. | blaß, Exitus 2 Monate nach der Untersuchung | 9,87 |
| | Johann G. | 15 | Tbc. pulm. et peritonei | anämisch, Körpergewicht 30 kg | 11,35 |
| | Abraham M. | 43 | Tbc. | | 21,31 |
| Frauen | Barbara B. | 19 | Bronchiectasie | Gewicht 44 kg | 10,18 |
| | Johanna E. | 40 | Pleuritis exsud. | | 21,04 |
| | Barbara K. | 16 | Tbc. peritonei | anämisch, febril | 16,98 |
| | Fanny Z. | 24 | Tbc. pulmon. intestini | blaß, Exitus 2 Monate nach der Untersuchung | 13,09 |

Es ergibt sich demnach, daß in 7 Fällen von Tuberkulose verschiedener Organe zweimal die Normalzahl gefunden wurde (21,31 und 21,04); in 5 Fällen schwankten die Werte von 16,98—9,87, wobei in 3 Fällen die normale $H_2O_2$-Zersetzungsgröße um die Hälfte vermindert war. Bei allen den Kranken, bei denen in der Krankengeschichte die Anämie hervorgehoben war, waren die Werte besonders niedrig. Bei 2 Untersuchungen, 2 Monate ante Exitum, waren die Zahlen 13,09 und 9,87.

Karzinomfälle.

1. Petronella P., Prot.-No. 185, 67 Jahre alt, Carcinoma intestini, Pleuritis dextra, Albumen negativ, Tuberkelbazillen negativ. $H_2O_2$-Zahl 23,67.
2. Moritz L., 43 Jahre alt, Carcinoma sinus pyriformis, Albumen positiv, hyaline Zylinder im Sediment. Körper-

gewicht 52 kg. Tag der Untersuchung am 21. August 1903, Exitus am 30. August 1903. Obduktionsdiagnose: Verjauchtes Karzinom der Halsdrüsen; pneumonische Herde in der Lunge. $H_2O_2$-Zahl 21,65.

3. Ludwig G., Prot.-No. 10, 54 Jahre alt, Karzinom des Bronchus, Neoplasma mediastini, Körpergewicht 47 kg. Albumen positiv. Untersucht am 21. August 1903, Exitus am 12. November 1903. $H_2O_2$-Zahl 19,60.
4. Marie B., 50 Jahre alt, Carcinoma ventriculi, mittelgroß, hochgradige Blässe, Körpergewicht 41 kg, kein Albumen, Erbrechen; Blutbefund: Hämoglobin 20%, rote Blutkörperchen 2,000000, Färbeindex 0,50. Untersuchungstag 4. Mai 1903 und 21. August 1903, Exitus am 16. September 1903. Sektionsbefund: Chronische parenchymatöse Nephritis, schwere allgemeine Anämie, follikularer Katarrh des Darmes, alte tuberkulöse Schwielen. fibrinöse Pleuritis. $H_2O_2$-Zahl am 4. Mai 2,14, am 21. August 5,34.
5. Therese Sch., 58 Jahre alt, Neoplasma malignum intestini. Untersucht am 5. Mai 1904. Exitus am 25. Mai 1904, Eiweiß und Zucker negativ, dürftiger Panniculus adiposus. Sektionsbefund: Handtellergroßes Ca nahe am Pylorus, allgemeiner Marasmus, braune Atrophie des Herzens, Emphysem, Colitis diffusa. $H_2O_2$-Zahl 1,31.
6. Marie M., 62 Jahre alt, Ca ventriculi (keine Krankengeschichte). $H_2O_2$-Zahl 11,29.

Karzinome.

| Name | Alter | Krankheit | Besondere Bemerkungen | $H_2O_2$-Z. |
|---|---|---|---|---|
| Moritz L. | 43 | Ca sinus pyriform. | Untersuchung 9 Tage ante Exitum | 21,65 |
| Ludwig G. | 54 | Ca bronchi | Untersuchung 2½ Mon. ante exitum | 19,60 |
| Petronella P. | 67 | Ca intestini | | 23,67 |
| Marie B. | 50 | Ca ventriculi | Hb 20 (am 4. Mai) R. Blt. 2,000000 | 2,14 |

| Name | Alter | Krankheit | Besondere Bemerkungen | $H_2O_2$-Z. |
|---|---|---|---|---|
| Marie B. | 50 | Ca ventriculi | am 21. August | 5,34 |
| Therese Sch. | 58 | Neopl. intestini | Untersuchung 20 Tage ante exitum | 1,31 |
| Marie M. | 62 | Ca ventriculi | | 11,29 |

Aus dieser Untersuchungsreihe ergibt sich, daß in 3 Fällen ungefähr normale $H_2O_2$-Zahlen ermittelt wurden; in 4 Fällen wurden auffallend niedrige Werte konstatiert, zwischen 11,29 und 1,31.

Die letzte Zahl ist die niedrigste, die wir überhaupt finden konnten; die Untersuchung fand 20 Tage vor dem Tode statt. Die nächst höhere Zahl war 2,14; bei diesem Falle betrug der Hämoglobingehalt 20%, die Zahl der roten Blutkörperchen 2000000.

Nephritisfälle.

1. Therese Sch., 14 Jahre alt, Prot.-No. 66, Nephritis parenchymatosa acuta, blaß. Im Sediment granulierte, hyaline und gemischte Cylinder, Leuko- und Erythrocyten; Esbach 11‰ im Beginn, beim Spitalantritt 1‰. $H_2O_2$-Zahl 20,72.
2. Vincenz Kl., 27 Jahre alt, Prot.-No. 95, Nephritis acuta, groß, kräftig gebaut, gut genährt, Ödeme, Kopfschmerzen, Erbrechen. Harnbefund: Spezifisches Gewicht 1015, Blutprobe positiv, Esbach 2‰. $H_2O_2$-Zahl 8,82.
3. Karl F., 59 Jahre alt, Nephritis chronica, Cirrhosis hepatis, Pleuritis obsoleta. Urinmenge 1000, spezifisches Gewicht 1007, Esbach 1‰, Tuberkelbazillen positiv, Körpergewicht 64 kg. $H_2O_2$-Zahl 12,78.
4. Johann W., 61 Jahre alt; arteriosklerotische Schrumpfniere. Urinmenge 1100, spezifisches Gewicht 1011, Körpergewicht 57 kg, Untersuchungstag 26. August 1903. Exitus am 3. November 1903. Sektionsdiagnose: Atheromatose der peripheren Gefäße, Thrombose der Cruralis, beginnende Gangrän der linken großen Zehe, Myokarditis, arteriosklerotische Schrumpfniere. $H_2O_2$-Zahl 12,99.

| Name | Alter | Krankheit | Besondere Bemerkungen | $H_2O_2$-Z. |
|---|---|---|---|---|
| Therese Sch. | 14 | Nephritis parenchymatosa acuta | Esbach 11‰ | 20,72 |
| Vincenz Kl. | 27 | Nephritis acuta | urämische Symptome | 8,82 |
| Karl F. | 59 | Nephritis chron. | Tuberkelbazillen | 12,78 |
| Johann W. | 61 | arteriosklerotische Schrumpfniere | 2½ Monate ante Exitus untersucht | 12,99 |

## Diabetesfälle.

1. Anna B., 30 Jahre alt, Prot.-No. 59, Zahl 30. Diabetes mellitus, gracil, abgemagert, blaß, 6% Zucker, Aceton vorhanden, keine Acetessigsäure, Körpergewicht 37 kg. $H_2O_2$-Zahl 20,9.
2. Karl H., 26 Jahre alt, Z. No. 70, Spitaleintritt 29. Mai 1903. Diabetes mellitus cum infiltratione incipiente apicis utriusque pulmonis; gracil. Urinbefund: tägliche Menge 3000, spezifisches Gewicht 1024, Zucker 5%, Aceton, Acetessigsäure vorhanden, 30. Mai 6000 ccm Harn pro die, 31. Mai 5200 ccm pro die. Kopfschmerzen, Acetongeruch der Expirationsluft; Zucker 4%. Benommenheit 4. Juni Exitus. Sektionsbefund: Atrophie des Pankreas; Acetonämie, Pankreas 54 kg, $H_2O_2$-Zahl 20,6.
3. Ludwig Z., 31 Jahre alt, Spitaleintritt 25. Mai. Diabetes mellitus; Acetonämie, Zucker 6%, Aceton vorhanden, Acetessigsäure fehlt, Urinmenge 8000 $H_2O_2$-Zahl 23,27.

| Name | Alter | Krankheit | Besondere Bemerkungen | $H_2O_2$-Z. |
|---|---|---|---|---|
| Anna B. | 30 | Diabetes mellitus | Keine Acetessigsäure 60% Zucker | 20,9 |
| Karl H. | 26 | Diabetes mellitus | Coma diabeticum | 20,6 |
| Ludwig Z. | 31 | Diabetes mellitus | Acetonämie | 23,27 |

Es ergibt demnach die Untersuchung der 4 Nephritisfälle, daß nur einmal die Normalzahl entwickelt werden konnte, in den 3 übrigen Fällen wurden sehr erniedrigte $H_2O_2$-Zahlen gefunden (zwischen 8,82 und 12,99); einer von diesen, der niedrigste ermittelte (8,82), hatte urämische Symptome; der andere war mit Tuberkulose kompliziert, und der 3. Fall wurde kurz vor dem Tode untersucht.

Die Untersuchung dreier schwerer Diabetiker ergab durchwegs Zahlen innerhalb der normalen Grenzen, obwohl ein Fall im Coma diabeticum lag; in allen 3 Fällen war Aceton vorhanden, in einem auch Acetessigsäure.

Fälle von Vitium cordis.

1. Alois Chr., 28 Jahre alt, Prot.-No. 75. Insufficientia et stenosis valvulae mitralis et Aortae. Eiweiß im Urin, vereinzelte Cylinder, $H_2O_2$-Zahl 16,39.
2. Alfred W., 24 Jahre alt, Arthritis rheumatica, Insufficientia valvulae mitralis, mittelgroß, blaß, Gelenkschwellungen. $H_2O_2$-Zahl 22,90.
3. Franz Sch., 27 Jahre alt, groß, gut entwickelte Muskulatur, blaß. Vitium cordis. $H_2O_2$-Zahl 20,00.

Die Untersuchung dreier Fälle von Herzerkrankungen ergab demnach keine große Differenz gegenüber der Normalzahl (16,39—22,90).

Ferner wurden untersucht:

1 Fall von Icterus (catarrhalis) mit Choblithiasis. Josef H., 53 Jahre alt, gracil, Körpergewicht 52 kg. Bilirubin positiv. $H_2O_2$-Zahl 2,25.

1 Fall von Leukämie. Josef K., 50 Jahre alt, $H_2O_2$ Zahl 4,25.

1 Fall von Sarkomatosis. Marie So., 29 Jahre alt, $H_2O_2$-Zahl 19,05.

Demnach zeigt der Fall von Icterus eine minimale Katalasenmenge (2,25 gegenüber ca. 23 der Norm), der Fall von Leukämie ebenfalls eine bedeutende Verminderung, entsprechend dem sehr geringen Hämoglobingehalt.

Aus der Untersuchung dieser geringen Zahl von pathologischen Fällen ergeben sich vorläufig folgende Schlußfolgerungen,

deren Bestätigung jedoch erst durch eine genügend große Zahl von Katalasenbestimmungen erfolgen kann.

I. In Krankheiten kann die Wasserstoffsuperoxydzersetzungsgröße des menschlichen Blutes bedeutend herabgesetzt sein.

II. Es scheint, daß Tuberkulose, Nephritis und Karzinom ganz besonders diese Größe herabsetzen.

III. Es ist wahrscheinlich, daß die $H_2O_2$-Zersetzungsmenge mit der Zahl der roten Blutkörperchen im Zusammenhang steht.

IV. Es ist möglich, daß gewisse abnorme Beimengungen des Blutes (bei Icterus, Nephritus etc.) das Vermögen des Blutes $H_2O_2$ zu zersetzen vermindern.

In vitreo hatten wir konstatiert, daß CO - Durchleiten durch Tierblut, also die Bildung von Kohlenoxydhämoglobin, die Fähigkeit $H_2O_2$ zu zersetzen nicht beeinträchtigt. Wir gingen daher daran, dies auch für das lebende Tier zu beweisen und zwar wurde dies in folgender Weise bewerkstelligt:

Einem Kaninchen wurden 0,05 ccm Blut aus der Ohrvene entnommen und in analoger Weise wie beim Menschen dessen katalysatorische Kraft mit $H_2O_2$ bestimmt. Diese ergab 13,91 g zersetztes $H_2O_2$. Es wurde dann durch 1/4 Minute in die Lungen dieses Kaninchen Leuchtgas eingetrieben und wieder 0,05 ccm Blut aus der Ohrvene entnommen; es ergaben sich 16,94 g zersetztes $H_2O_2$. Hierauf atmete das Tier solange Leutgas ein, bis Konvulsionen eintraten; die jetzt ermittelte $H_2O_2$-Zahl ergab 15,22 g. Dann atmete das Tier Leuchtgas bis zu seinem Tode; unmittelbar nach dem Aufhören des Herzschlages wurden 0,05 ccm Blut aus dem Herzen entnommen und deren $H_2O_2$-Zersetzungsgrösse mit 15,17 g gefunden.

| | |
|---|---|
| Vor der Leuchtgaseinatmung | 13,91 g $H_2O_2$ |
| 1/4 Minute „ | 16,94 g $H_2O_2$ |
| Eintritt der Konvulsionen | 15,22 g $H_2O_2$ |
| Unmittelbar nach dem Tode | 15,17 g $H_2O_2$. |

Bei einem zweiten Tier wurde der Versuch in analoger Weise wiederholt und ergab dieselben Verhältnisse: Konstanz der zersetzten $H_2O_2$-Mengen. Es ergibt sich aus diesen Versuchen in zwingender Weise, daß so wie in vitreo auch beim

lebenden Tier die Einführung von Kohlenoxyd ins Blut, also die Bildung von Kohlenoxydhämoglobin ohne Einfluß auf die katalysatorische Kraft des Blutes, gemessen durch $H_2O_2$-Zersetzung ist.

Daß auch das Auftreten von Kohlensäure im Blute ohne Einfluß auf dessen katalysatorische Kraft ist, beweist der Umstand, daß wir diesbezüglich keine Unterschiede zwischen arteriellem und venösem Blute finden konnten. Wir waren daher überhoben, Versuche entsprechend denen bei mit CO vergifteten Tieren, bei erstickenden zu machen.

Diese Versuche beweisen auch die Unabhängigkeit der katalysatorischen Kraft von der Sauerstoffaufnahme überhaupt, vom Partialdrucke des Sauerstoffes.

Für die rasche und vollständige Oxydation der Nahrungsstoffe in unserem Körper suchte man bis jetzt vergebens nach einer allen Anforderungen genügenden Erklärung. Weder die Alkaleszenz- (Nencki und Sieber, Schmiedeberg), noch die Ozontheorie (Schönbein), noch die der Entstehung naszierenden, aktiven Sauerstoffs durch reduzierende, leicht oxydable Substanzen (P. Ehrlich, Hoppe-Seyler) sind nach Bunge einwandfrei. Auch die von Moritz Traube ausgesprochene Annahme, daß im Blute „Sauerstoffüberträger“ wirksam seien, welche den gewöhnlichen Sauerstoff locker binden und auf andere Stoffe übertragen, zeigt manche Lücken. Doch diese letztere ist es gerade, die durch unsere Untersuchungen gestützt erscheint. Die prompte und intensive Oxydation des $H_2O_2$ gibt uns ja ein Maß für die Raschheit und Vollständigkeit der Oxydation der Gewebe und deren ausgeschiedenen Produkte, ob diese nun innerhalb oder außerhalb der Kapillaren erfolgt. Das Fehlen dieses Sauerstoffüberträgers resp. der katalysatorischen Kraft des Blutes muß die Unmöglichkeit der Oxydation zur Folge haben, eine Vermehrung dieser Kraft eine Steigerung der Verbrennung nur insofern, als das Oxyhämoglobin stärker reduziert werden kann. Sinkt der Partialdruck des Sauerstoffs z. B. bei Bergbesteigungen, Luftschifffahrten, so wäre es noch immer denkbar, daß durch vermehrte katalysatorische Wirkung ein Ausgleich zustande kommt, so daß O-Mangel der Gewebe nicht eintritt. (H. v. Schrötter).

Unter eine gewisse Grenze könnte dies natürlich nicht gehen, da bei zu geringer Sauerstoffspannung dem Oxyhämoglobin eine Vermehrung der Katalysatoren nichts nützen würde; wenn der Sauerstoff fehlt, kann er auch nicht übertragen werden.

Eine Verminderung der Katalysatoren, oder gar ein Fehlen müßte die Unmöglichkeit einer Oxydation der Nahrungsstoffe und der Gewebe bedeuten. Es müßten dieselben Folgen eintreten, wie bei Sauerstoffmangel in der Respirationsluft (Erstickung) oder bei der Unmöglichkeit der Sauerstoffaufnahme durch geändertes Hämoglobin (Kohlenoxyd). Für den Organismus resp. für dessen Zellen muß es sich gleich bleiben, ob diese keinen Sauerstoff aufnehmen können, weil keiner oder zu wenig im Blute vorhanden sind, oder weil eine Unmöglichkeit der Übertragung des Sauerstoffs besteht, wegen Beeinträchtigung der Katalysatoren. Daß diese durch sehr geringfügige Änderungen z. B. der Reaktion des Blutes, überaus leicht beeinflußbar sind, haben wir in vitreo bewiesen. Es wäre daher der Schluß gestattet, daß in Krankheiten durch abnorme Beimengungen im Blute die Wirksamkeit der Katalysatoren gestört sein kann; dies muß sich in analoger Weise äußern, wie beim Sauerstoffmangel aus anderen Ursachen; die Gewebe verarmen an Sauerstoff, weil ihnen kein Sauerstoff zugeführt wird. Erreicht diese Sauerstoff-Verarmung einen gewissen Grad, so müssen ähnliche Symptome auftreten, wie bei Erstickung, CO-Vergiftung etc. Wenn wir an die komatösen Zustände denken, wie diese bei Nephritis, Ikterus, Eklampsie, Diabetes mellitus auftreten, so liegt der Gedanke nahe, diese so ähnlichen klinischen Bilder unter einem gemeinsamen Gesichtspunkte zu betrachten. Und einen solchen bietet der Katalysator des Blutes. In allen diesen Krankheiten sollen abnorme, giftige Substanzen im Blute kreisen und diese können die Sauerstoffübertragung durch Vernichtung der katalysatorischen Kraft unmöglich machen. Es wäre dies eine einfache und plausible Erklärung für die Gleichartigkeit und das plötzliche, unvorhergesehene Eintreten des Coma uraemicum, — cholaemicum, — eklampticum und — diabeticum, und für das klinische Bild, das im großen und ganzen das einer Kohlensäurevergiftung ist.

## Versuche mit Tierblut.

Nach den angeführten vorläufigen Feststellungen bezüglich des Verhaltens von Menschenblut gegenüber $H_2O_2$ war es von naheliegendem Interesse, das Blut von verschiedenen Klassen angehörenden Tieren einer Untersuchung zu unterziehen. Wegen Beschaffung des Materials traten wir mit Herrn Dozent Dr. Hans Przibram in Verbindung, welcher uns in liebenswürdigster Weise das Material der k. k. biologischen Versuchsstation im Vivarium zur Verfügung stellte, wodurch wir Gelegenheit fanden, das Blut der Schnecke, der Teichmuschel, des Wasserkäfers, der Schmetterlingspuppe, des Flußkrebses, der Schildkröte, der Eidechse, des Frosches, des Salamanders und des Fisches zu untersuchen. Natürlich mußte, der anatomischen Eigenart der einzelnen Tierspezies entsprechend, in jedem Falle die Blutentnahme in besonderer Weise vorgenommen werden. Hierbei haben uns die Herren Dozent Dr. Przibram, v. Portheim, Dozent Dr. Figdor und Kammerer mit ihren Fachkenntnissen mit Rat und Tat zur Seite gestanden, wofür den genannten Herren auch an dieser Stelle unser verbindlichster Dank ausgesprochen sei.

Bei Salamander, Frosch, Ringelnatter und Eidechse wurde das Blut aus dem frei präparierten Herzen entnommen, beim Fisch aus den Kiemen. Beim Flußkrebs wurde das Herz vom Rücken her bloßgelegt und das Blut mit der Kapillare angesaugt.

Die Schildkröte mußte dekapitiert werden, worauf das Blut aus dem Stumpf oder aus der frei präparierten Carotis entnommen wurde. Um von der Schnecke Blut zu gewinnen, wurde die Schale zertrümmert, das Herz wieder frei präpariert, angestochen und eine entsprechende Menge Blut angesogen. Ähnlich verfuhr man bei der Muschel, nur mit dem Unterschiede, daß die Schale nicht zertrümmert, sondern lospräpariert wurde.

Schwieriger gestaltete sich die Arbeit beim Wasserkäfer, indem vermieden werden mußte, das Blut mit der Leibeshöhlenflüssigkeit zu vermischen.

Bei der Schmetterlingspuppe (Puppe des Wolfsmilchschwärmers) hingegen konnte nur Gewebsflüssigkeit gewonnen werden.

Die Bestimmung des zersetzten $H_2O_2$ wurde genau nach derselben Methode, die zur Untersuchung des Menschenbluts gedient hatte, vorgenommen (s. Tab. 10).

Versuchsreihe

| Nr. des Versuchs | Tierspezies | Verwendete Blutmenge | Vorgeschlagene Anzahl ccm $H_2O_2$-Lösung | Dem vorgeschlagenen $H_2O_2$ sind äquivalent ccm $Na_2S_2$-$O_3$-Lösung | Zurücktitriert mit ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Flußkrebs | 0,02 ccm auf 50; hiervon 20 ccm | 30 | 175,8 | 161,6 |
| 2 | Käfer | 0,05 ccm auf 50; hiervon 10 ccm | 30 | 175,8 | 151,5 |
| 3 | „ | 0,03 ccm auf 50; hiervon 20 ccm | 30 | 175,8 | 149,8 |
| 4 | Teichmuschel | 0,05 ccm auf 50; hiervon 10 ccm | 30 | 175,8 | 151,4 |
| 5 | Puppe vom Wolfsmilchschwärmer | 0,035 ccm auf 50; hiervon 20 ccm | 30 | 175,8 | 161,9 |
| 6 | Schnecke | 0,05 ccm auf 50; hiervon 10 ccm | 30 | 175,8 | 153,0 |
| 7 | Schildkröte | 0,05 ccm auf 50; hiervon 10 ccm | 30 | 175,8 | 140,5 |
| 8 | „ | 0,10 ccm auf 50; hiervon 5 ccm | 30 | 175,8 | 141,2 |
| — | — | — | 10 | 58,6 | — |
| 9 | Salamander | 0,05 ccm auf 50; hiervon 10 ccm | 30 | 108,0 | 134,1 |
| 10 | „ | 0,05 ccm auf 50; hiervon 10 ccm | 30 | 108,0 | 133,6 |
| 11 | Frosch | 0,05 ccm auf 50; hiervon 10 ccm | 30 | 108,0 | 157,6 |
| 12 | „ | 0,05 ccm auf 50; hiervon 10 ccm | 30 | 108,0 | 157,8 |
| 13 | Eidechse | 0,05 ccm auf 50; hiervon 10 ccm | 30 | 108,0 | 43,2 |
| 14 | Schildkröte | 0,05 ccm auf 50; hiervon 10 ccm | 30 | 108,0 | 125,9 |
| 15 | „ | 0,05 ccm auf 50; hiervon 10 ccm | 30 | 108,0 | 126,4 |
| 16 | „ | 0,05 ccm auf 50; hiervon 10 ccm | 30 | 108,0 | 126,2 |
| — | — | — | 10 | 56,0 | — |
| 17 | Ringelnatter | 0,05 ccm auf 50; davon 10 ccm | 30 | 180,6 | 127,4 |
| — | „ | — | 10 | 60,2 | — |
| 18 | Fisch | 0,05 ccm auf 50; davon 10 ccm | 30 | 186,9 | 178,6 |
| 19 | „ | 0,05 ccm auf 50; davon 10 ccm | 30 | 186,9 | 175,4 |
| — | — | — | 10 | 62,3 | — |

Nr. 10.

| Zersetztes $H_2O_2$ in äquivalenter Anzahl ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung | Zersetztes $H_2O_2$ in g $H_2O_2$ | 1 ccm Blut zersetzt g $H_2O_2$ | Titer.- Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 14,2 | 0,0255 | 3,19 | 1 ccm $H_2O_2$-Lösung = 0,01055 g $H_2O_2$. |
| 24,3 | 0,0437 | 4,37 | 1 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung = 0,0018 g $H_2O_2$. |
| 26,0 | 0,0468 | 3,90 | |
| 24,4 | 0,0439 | 4,39 | |
| 13,9 | 0,0250 | 1,78 | |
| 22,8 | 0,041 | 4,10 | |
| 35,3 | 0,0635 | 6,35 | |
| 34,6 | 0,0623 | 6,23 | |
| — | — | — | |
| 33,9 | 0,0563 | 5,63 | 1 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung = 0,00166 g $H_2O_2$. |
| 34,4 | 0,0571 | 5,71 | |
| 10,4 | 0,0573 | 1,73 | |
| 10,2 | 0,0169 | 1,69 | |
| 124,8 | 0,2071 | 20,71 | |
| 42,1 | 0,0699 | 6,99 | |
| 41,6 | 0,0690 | 6,90 | |
| 41,8 | 0,0692 | 6,92 | |
| — | — | — | |
| 53,2 | 0,0922 | 7,68 | 1 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung = 0,00173 g $H_2O_2$. |
| — | — | — | |
| 8,3 | 0,01284 | 1,28 | 1 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung = 0,00155 g $H_2O_2$. |
| 11,5 | 0,01784 | 1,78 | 1 ccm $H_2O_2$-Lösung = 0,00967 g $H_2O_2$. |
| — | — | — | Das Fischblut war bei der Entnahme bereits teilweise geronnen. |

Bei Betrachtung der vorletzten Kolumne findet man, daß die von 1 ccm Tierblut zersetzten $H_2O_2$-Mengen mit einer einzigen Ausnahme außerordentlich viel niedriger sind, als die für das Menschenblut ermittelten Mengen. Ohne aus der vorliegenden zu geringen Anzahl von Versuchen weitgehende Schlüsse ziehen zu wollen, läßt sich jedenfalls sagen, daß die $H_2O_2$-Zersetzungsfähigkeit, und daher die Menge der vorhandenen Sauerstoffüberträger bei Tieren, welche ausschließlich im Wasser leben, am geringsten ist, um bei Amphibien, also Tieren, welche fakultativ im Wasser oder auf dem Lande sich aufhalten, einen mittleren Wert aufzunehmen und sich bei Tieren, welche nur auf dem Lande leben dem für Menschenblut gefundenen Werte nähern (Eidechse).

Obwohl, wie mehrfach betont, die vorstehenden Untersuchungen bei weitem nicht genügen, um die verschiedenen Fragen, welche sich an das Vorkommen von $H_2O_2$ zersetzenden Katalasen im Blute knüpfen, abschließend zu beantworten, die vorliegende Arbeit vielmehr Kliniker und Physiologen zu weiteren Arbeiten anregen soll, so sei es doch gestattet, die bisher gewonnenen vorläufigen Resultate im folgenden zusammenzustellen.

## Schlußfolgerungen:

1. Die relative Menge der Wasserstoffsuperoxyd zersetzenden Katalasen des Blutes kann durch die Menge der bei bestimmter Konzentration der Reaktionsflüssigkeit in einer bestimmten Zeit zersetzten Wasserstoffsuperoxydmenge gemessen werden.
2. Zur Messung der zersetzten Wasserstoffsuperoxydmenge ist sowohl die Bestimmung des Überschusses an $H_2O_2$ mittels der Thiosulfat-Methode als auch mittels der Permanganat-Methode brauchbar.
3. Normales Menschenblut zersetzt annähernd gleiche Wasserstoffsuperoxydmengen, nämlich ca. 23 g per 1 ccm Blut.
4. Temperaturerniedrigung, sowie -Erhöhung und die bekannten Enzymgifte schwächen die Zersetzungskraft des Blutes.
5. Die Menge des zersetzten Wasserstoffsuperoxyds ist unabhängig von der Beschaffenheit des Hämoglobins.

6. Die Bildung von Oxyhämoglobin ist unabhängig von dem Enzym.
7. In Krankheiten kann die Wasserstoffsuperoxyd-Zersetzungsgröße des Blutes bedeutend vermindert sein.
8. Amphibien zeigen eine niedrigere $H_2O_2$-Zahl, als der Mensch; Wassertiere eine äußerst geringe.

---

# X.

# Experimentelle Untersuchungen über das Adrenalin.

(Aus dem Laboratorium der III. med. Klinik, Berlin).

Von

Dr. B. Wolownik-Charkow.

Die interessanten experimentellen Wirkungen des Nebennierenextraktes haben in den letzten Jahren vielfache Beachtung gefunden, um so mehr, je zahlreicher auch die therapeutische Anwendung der verschiedenen aus den Nebennieren bereiteten Präparate geworden ist. Trotzdem ist in allen Punkten eine Klärung noch nicht erzielt. Ich bin daher gern der Aufforderung des Herrn Privatdozenten Dr. P. F. Richter gefolgt, weitere Studien auf diesem Gebiete zu machen, und habe vorläufig zwei der merkwürdigsten Eigenschaften des Adrenalins zum Gegenstande meiner Untersuchungen gewählt, von denen die eine vielfache, die andere dagegen nur geringe Bearbeitung bis jetzt gefunden, ich meine die Glykosurie und die Temperaturherabsetzung nach Nebennierenextrakt. Dabei sei von vornherein bemerkt, daß das Präparat, das zu den Untersuchungen benutzt wurde, das Adrenalinum Pöhl war.

## I. Die Glykosurie nach Adrenalin.

Der „Nebennierendiabetes“, richtiger gesagt, die Glykosurie, die nach Einverleibung einer in den Nebennieren enthaltenen Substanz in den Kreislauf zustande kommt, ist durch Blum

entdeckt und durch zahlreiche Autoren seitdem bestätigt. Auch der Modus desselben ist durch Blum, Zuelzer, Metzger u. a. bereits festgestellt: Der Zuckergehalt des Blutes steigt ganz erheblich, so daß eine Wirkung auf die Leber und das in ihr enthaltene Kohlehydratdepot, also eine toxisch-hepatogene Entstehung, als das Wahrscheinlichste erscheint. Indessen fehlte hierfür noch der exakte Beweis; Glykogenuntersuchungen der Leber vor und nach Adrenalininjektion sind, soweit ich sehe, bis jetzt noch nicht angestellt.

Ich habe zunächst diese Lücke auszufüllen gesucht und dabei ergab sich folgendes:

1. Kontrolltier: Kaninchen hat 6 Tage lang gehungert, erhält am 21. Mai 1903 12 Uhr mittags 15 g Traubenzucker. 22. Mai 11 Uhr Temperatur 38,5°. 12 Uhr 15 Min. Tier getötet. Leber wiegt 51 g; enthält 2,88 Glykogen = 5,6 %.

2. Versuchstier: Kaninchen, hat 6 Tage lang gehungert. Am 21. Mai 12 Uhr 10 Min. 15 g Traubenzucker. 22. Mai 9 Uhr 0,003 Adrenalin injiziert. 11 Uhr Temperatur 37,9°. Tier atmet sehr mühsam. 12 Uhr 15 Min. starke Glykosurie. Tier wird getötet. Leber wiegt 55 g, enthält 0,708 Glykogen = 1,4 %.

3. Kontrolltier: Kaninchen, hat 5 Tage lang gehungert, erhält 25. Mai abends 7 Uhr 10 g Traubenzucker. 26. Mai 11 Uhr 30 Min. getötet. Leber wiegt 33 g und enthält 1,10 g Glykogen = 3,4 %.

4. Versuchstier: Kaninchen, hat 5 Tage lang gehungert. 25. Mai abends 7 Uhr 10 Min. 10 g Traubenzucker. 26. Mai morgens 9 Uhr 30 Min. 0,003 Adrenalin. 11 Uhr 30 Min. Urin deutlich zuckerhaltig. 11 Uhr 50 Min. Tier getötet. Leber wiegt 49 g, enthält 0,493 g Glykogen = 1 %.

Es geht aus diesen Versuchen hervor, daß das Adrenalin schon in verhältnismäßig kurzer Zeit zu einer Ausschüttung der Glykogenbestände der Leber führt und daß dieselbe bei dem Eintreten der Glykosurie bereits eine recht erhebliche ist. Weitere Untersuchungen werden ergeben müssen, ob ähnliches auch für das zweite Hauptdepot des Glykogens im Körper, nämlich für die Muskeln, gilt. Ist dies der Fall, was übrigens von vornherein sehr wahrscheinlich, so hat diese toxische Wirkung des Adrénalins auf die Kohlehydratlager noch von einem anderen Gesichtspunkte aus Interesse, als für die Erklärung der Natur des Glykosurie. Bekanntlich erweist es sich für eine Reihe von experimentell zu lösenden Fragen, die namentlich in letzter Zeit bedeutungsvoll geworden sind, wie

z. B. die Rolle der Kohlehydrate beim Fieberstoffwechsel, ferner die Zuckerbildung aus Eiweiß u. dergl. noch wichtig, Tiere völlig glykogenfrei zu machen. Das gelingt nur äußerst schwierig; das neben dem Hunger hauptsächlich dazu angewendete Mittel, das Strychnin, hat eine Reihe derart unangenehmer und störender Nebenwirkungen, daß die auf diesem Wege erzielten Versuchsergebnisse nicht klar und einwandsfrei sind. Es wäre nicht ausgeschlossen, daß eine vorsichtige Dosierung des Adrenalins leichter und für die Tiere in schonenderer Weise zu demselben Ziele führte.

Es war nun von Interesse, den Einfluß der Verfütterung verschiedener Zuckerarten auf die Ausscheidung des Zuckers nach Adrenalin zu untersuchen.

Ich habe in dieser Beziehung die Lävulose und den Rohrzucker geprüft. Die Versuche mit Lävulose ergaben folgendes:

1. Kaninchen erhält 2. Juni 9 Uhr 5 g Lävulose. 11 Uhr 15 Min. 0,002 Adrenalin. 2 Uhr 50 ccm Urin. Trommer +, Seliwanoffsche Reaktion —, Polarimetrisch 0,8 % Rechtsdrehung. 6 Uhr 34 ccm Urin. Trommer +, Seliwanoff —, Polar. 2,8 % Rechtsdrehung. 3. Juni 9 Uhr 35 ccm Urin. Trommer —.

2. Kaninchen erhält 9 Uhr 10 g Lävulose. 11 Uhr 15 Min. Adrenalin 0,002 subcut. 1 Uhr 45 Min. 42 ccm Urin. Trommer +, Seliwanoff schwach, Polar. 1,4 % Rechtsdrehung. 6 Uhr 15 Min. 30 ccm Urin. Trommer +, Seliwanoff —, Polar. 3,4 % Rechtsdrehung. Nächster Tag: 65 ccm Urin. Trommer negativ.

3. Kaninchen erhält 9 Uhr 30 Min. 10 g Lävulose. 11 Uhr 30 Min. 0.002 Adrenalin. 2 Uhr 30 Min. 60 ccm Urin. Trommer +, Seliwanoff —, Polar. 1,8 % Rechtsdrehung. 9 Uhr abends 30 ccm Urin. Trommer +, Seliwanoff —, Polar. 1,2 % Rechtsdrehung.

4. Kaninchen erhält 2 Uhr 20 g Lävulose. 4 Uhr 30 Min. 0,002 Adrenalin. 6 Uhr 15 Min. 40 ccm Urin. Trommer +, Seliwanoff —, Polar. 0,4 % Rechtsdrehung. Nächster Tag: 9 Uhr 40 ccm Urin. Trommer +, Seliwanoff —, Polar. 1 % Rechtsdrehung.

5. Kaninchen erhält 9 Uhr 10 g Rohrzucker. 11 Uhr 15 Min. 0,002 Adrenalin. 1 Uhr 45 Min. 35 ccm Urin. Trommer positiv. Seliwanoff undeutlich. Polar. 1 % Rechtsdrehung. 6 Uhr 15 Min. 23 ccm Urin. Trommer +, Seliwanoff —, Polar. 2 % Rechtsdrehung. Nächster Tag: 9 Uhr 30 Min. 70 ccm Urin. Trommer +, Seliwanoff —, Polar. 2 % Rechtsdrehung.

6. Kaninchen erhält 2 Uhr 10 g Rohrzucker. 4 Uhr 30 Min. 0,002 Adrenalin. 6 Uhr 10 ccm Urin. Trommer +, Seliwanoff —, 9 Uhr 50 ccm Urin. Trommer +, Seliwanoff —, Polar. 1,6 % Rechtsdrehung.

7. Kaninchen erhält 9 Uhr 10 g Rohrzucker. 11 Uhr 15 Min. 0,002 Adrenalin. 2 Uhr 70 ccm Urin. Trommer +, Seliwanoff schwach, Polar. 2,8 % Rechtsdrehung. 6 Uhr 15 Min. 28 ccm Urin. Trommer +, Seliwanoff —, Polar. 1,2 % Rechtsdrehung. Nächster Tag: 9 Uhr 30 ccm Urin. Trommer negativ.

8. Kaninchen erhält 9 Uhr 30 Min. 10 g Rohrzucker. 11 Uhr 30 Min. 0,002 Adrenalin. 2 Uhr 30 Min. 20 ccm Urin. Trommer +, Seliwanoff —, Polar. 2,4 % Rechtsdrehung. 6 Uhr 30 Min. 20 ccm Urin. Trommer +, Seliwanoff —, Polar. 0,6 % Rechtsdrehung.

Es geht aus diesen Versuchen hervor, daß im wesentlichen auch nach Lävulosedarreichung die Adrelininjektion Dextrosurie bewirkt. Ob die Lävulose direkt per os gegeben wird, oder ob sie sich, wie nach Rohrzuckerverabreichung, erst im Darm bildet, jedenfalls gehört es nach zahlreichen Versuchen, von denen nur einige Beispiele wiedergegeben sind, zu den Ausnahmen, wenn Spuren von Lävulose im Urin erscheinen. Die Regel ist die Ausscheidung größerer Mengen von Dextrose.

Auch das bildet einen weiteren Beweis für die hepatogene Entstehung der Glykosurie nach Adrenalin. Denn die Lävulose wird als Glykogen in der Leber aufgestapelt und nach ihrer beschleunigten Transformation infolge der toxischen Wirkung des Adrenalins natürlich zu Traubenzucker. Aus dem Rahmen dieser Erklärung fallen auch die Versuche nicht heraus, in denen, wie der wenn auch schwach positive Ausfall der Seliwanoffschen Reaktion ergab, Spuren von Lävulose direkt in den Harn übergingen. Denn, wie auch die mitgeteilten Versuchsbeispiele zeigen, handelt es sich hierbei immer um einen Übergang, der kurze Zeit nach der Applikation der Lävulose erfolgt, wo infolge der Überschwemmung des Organismus mit Fruchtzucker geringe Mengen die Leber passieren, ohne von derselben als Glykogen aufgestapelt zu werden, also um eine Art „alimentärer Lävulosurie“. In den späten Stunden der Darreichung wurde eine Lävulosurie stets vermißt.

## Die Beeinflussung der Adrenalinglykosurie durch verschiedene Momente.

Die Adrenalinglykosurie läßt sich unterdrücken zunächst im Fieber. Wie P. F. Richter[1]) bereits berichtet hat, spielt

[1]) Vergl. Berl. klin. Wochenschrift 1903.

dabei nicht die Temperaturerhöhung eine Rolle, sondern die mit dem Fieber verbundene Infektion, indem wahrscheinlich durch die das Fieber verursachenden Bakterien eine Steigerung der Zuckerzersetzung herbeigeführt wird. Daß die Temperaturerhöhung als solche auf die Glykosurie ohne Einfluß ist, beweist die Tatsache, daß bei dem Hirnstich in das Corpus striatum, der eine Erhöhung der Temperatur um 2⁰ und mehr bewirkt, die Adrenalinglykosurie nicht aufhört, manchmal sogar stärker ist als sonst.

Im Gegensatz dazu behauptet Aronsohn[1]), daß die Zuckerausscheidung nach Adrenalin durch den Wurmstich gehemmt wird. Indessen sind die nach dem Erscheinen seiner Arbeit noch einmal aufgenommenen Versuche durchaus im Sinne der obigen Darlegungen ausgefallen, so daß wir auf ihre Wiedergabe an dieser Stelle verzichten.

Noch auf einem anderen Wege läßt sich die Zuckerausscheidung nach Adrenalin bis zu einem gewissen Grade beeinflussen.

Die Glykosurie nach Nebennierenpräparaten hat Pöhl auf eine „Herabsetzung der inneren Oxydation", die auf diesem Wege erfolgen soll, bezogen, während andere Produkte einer inneren Sekretion, vor allem das Spermin, nach ihm dieselbe steigern sollen. Senator hat bereits in der Diskussion zu dem Vortrage von Pöhl[2]) hervorgehoben, daß die Konsequenz dieser Auffassung ein Ausbleiben oder eine Verminderung der Adrenalinglykosurie sein müßte, wenn die Folgen des Adrenalins durch die gleichzeitige Verabreichung von Spermin aufgehoben würden. Ich habe im Verfolge dieser Anregung einige Versuche angestellt.

Versuchsserie I.

| 1. Kaninchen erhält gleichzeitig 0,004 Adrenalin + 2,0 Spermin. | | 2. Kaninchen 0,004 Adrenalin + 4,0 Spermin. | |
|---|---|---|---|
| 9 Uhr 15 Min. Temperatur | 39,2⁰ | 9 Uhr 15 Min. Temperatur | 39⁰ |
| 10 „ „ | 39.3⁰ | 10 „ „ „ | 38⁰ |
| 10 „ 45 „ „ | 38,9⁰ | 11 „ 15 „ „ | 37,7⁰ |
| 11 „ 45 „ „ | 38,2⁰ | 11 „ 45 „ „ | 38,6⁰ |
| Tier tot. | | Gesamturin in 24 Stunden 45 ccm mit 0,8 % Zucker. | |

[1]) Dieses Archiv 1903. [2]) Deutsche med. Wochenschrift 1903.

3. Tier 0,004 Adrenalin allein.
9 Uhr 15 Min. Temperatur 38,3°
10 „ 45 „ „ 38,1°
11 „ 15 „ „ 37,8°
11 „ 45 „ „ 38,1°
Gesamturin in 24 Stunden 70 ccm mit 1,4 %.

Versuchsserie II.

1. Kaninchen erhält 9 Uhr 0,002 Adrenalin + 2,0 Spermin.
9 Uhr Temperatur 38,9°
10 „ „ 38,5°
10 „ 45 Min. Temperatur 38,7°
Urin zuckerfrei.
11 „ 30 Min. Temperatur 39°
In 24 Stunden 75 ccm Urin mit 0,8 % Zucker.

2. Kaninchen 0,003 Adrenalin + 2,0 Spermin.
9 Uhr Temperatur 39,1°
10 „ „ 38,7°
10 „ 45 Min. Urin enthält Zucker
11 „ 30 „ Temperatur 38,9°
In 24 Stunden 35 ccm Urin mit 1,2 %.

3. Kaninchen 0,003 Adrenalin allein.
9 Uhr Temperatur 39,3°
10 „ „ 38°
10 „ 45 Min. Urin gibt starke Zuckerreaktion
11 „ 30 Min. Temperatur 38,4°
In 24 Stunden 65 ccm Urin mit 0,8 % Zucker.

Versuchsserie III.

1. Kaninchen erhält 10 Uhr 0,003 Adrenalin + 2,0 Spermin.
10 Uhr Temperatur 39°
11 „ „ 37,6°
Kein Zucker
11 „ 45 Min. Temperatur 36,7°
12 „ 15 „ „ 37,1°
Deutliche Zuckerreaktion.

2. Kaninchen erhält 0,003 Adrenalin + 3,0 Spermin.
10 Uhr Temperatur 39,1°
11 „ „ 38,2°
Kein Zucker
11 „ 45 Min. Temperatur 37,5°
12 „ 15 „ „ 38°
Spuren von Zucker.

3. Kaninchen erhält 0,003 Adrenalin.
10 Uhr Temperatur 39,1°
11 „ Sehr deutliche Zuckerreaktion
11 „ 45 Min. Temperatur 37,1°
12 „ 15 „ „ 38,4°
Urin stark zuckerhaltig.

Versuchsserie IV.

1. Kaninchen erhält 9 Uhr 30 Min.
0,003 Adrenalin + 2,0 Spermin.
9 Uhr 30 Min. Temperatur 39,2°
10 „ 15 „ „ 39,4°
Kein Zucker
10 „ 45 Min. Zucker deutlich
11 „ 30 „ Temperatur 39,7°
12 „ 15 „ „ 40°
Gesamturin 85 ccm, Zucker 0,8 %.

2. Kaninchen erhält 9 Uhr 30 Min.
0,004 Adrenalin + 2,0 Spermin.
9 Uhr 30 Min. Temperatur 39,3°
10 „ 15 „ „ 39,3°
Kein Zucker
10 „ 45 Min. Temperatur 39,1°
Kein Zucker
11 „ 30 Min. Temperatur 40,8°
12 „ 15 „ „ 40,7°
In 24 Stund. 60 ccm Urin zuckerfrei.

3. Kaninchen erhält 9 Uhr 30 Min.
0,004 Adrenalin.
9 Uhr 30 Min. Temperatur 39,2°
10 „ 15 „ „ 38,9°
Zucker deutlich
10 „ 45 Min. Temperatur 37,6°
Sehr starke Zuckerreaktion
11 Uhr 30 Min. Temperatur 38,3°
12 „ 15 „ „ 39°
In 24 Stunden 100 ccm mit 1,2 %
Zucker.

Ein gewisser Einfluß der Sperlinjektionen auf die Adrenalinglykosurie ist in der Tat nicht zu verkennen. Derselbe macht sich weniger hinsichtlich der Menge des ausgeschiedenen Zuckers geltend, als in bezug auf das Eintreten der Glykosurie. Während nach den von uns gereichten Adrenalindosen so gut wie immer nach Verlauf von 1—2 Stunden Zucker im Harn erschien, trat derselbe bei gleichzeitiger Sperminwirkung bedeutend später auf, so daß also eine retardierende Wirkung in bezug auf das Phänomen sicher ist. Ich möchte in dieser Tatsache durchaus nicht einen Beweis zugunsten der Pöhlschen Auffassung erblicken; immerhin erschien sie mir interessant genug, um hier registriert zu werden und zu weiteren Versuchen auf dem noch dunklen Gebiete der gegenseitigen Beeinflussung einzelner Organpräparate durch andere anzuregen.

## II. Die Beeinflussung der Temperatur durch Adrenalin.

Während die Glykosurie nach Adrenalin in den letzten Jahren vielfach studiert ist, hat eine andere merkwürdige Eigenschaft der Nebennierenextrakte mehr gelegentliche Erwähnung

erfahren, nämlich die, die Temperatur herabzusetzen. Wir finden bei Taramasco und v. Pöhl Angaben, wonach bei Warmblütern fast stets eine Temperaturherabsetzung eintritt; dieselbe erreicht nach Pöhl mitunter ganz ungewöhnliche Grade, indem bei Kaninchen Temperaturen von 31—32° beobachtet wurden, und gar nicht etwa nur in einem dem Tode unmittelbar vorangehenden Collaps; mitunter trat sogar eine Erholung danach ein.

Die Erscheinung ist schon von vornherein eine sehr merkwürdige. Denn mit zu den bestgekannten Wirkungen des Adrenalins gehört die Steigerung des Blutdrucks. Diese Steigerung des Blutdrucks ist aber mit einer gefäßverengenden Wirkung verbunden; dieselbe erstreckt sich zunächst auf die Kapillaren, beschränkt sich nicht aber allein darauf, sondern macht sich auch an Arterien und Venen geltend. Nun müßte man gerade annehmen, daß da, wo die Hauptgefäße eng kontrahiert sind, die Bedingungen für die Wärmeabgabe also erschwert sind, die Temperatur steigt, mindestens aber nicht sinkt. In der Tat spricht auch schon der bloße Anblick der Tiere eher für eine Wärmestauung als etwa das Gegenteil: Die Haut fühlt sich kühl an, die Ohrgefäße, die ja beim Kaninchen der Betrachtung leicht zugänglich sind und einen gewissen Maßstab für die Tätigkeit der Vasomotoren abgeben, sind so eng, daß sie kaum sichtbar sind.

Was nun die Tatsache der Temperaturherabsetzung betrifft, so kann ich sie durchaus bestätigen. Allerdings habe ich so kolossale Erniedrigungen, wie sie Pöhl erzielt, bei den von mir angewendeten Dosen nicht beobachtet, mitunter kamen auch Tiere vor, welche sich refraktär verhielten oder — ganz vereinzelt allerdings — mit einer deutlichen Steigerung reagierten. Doch betrugen die Temperatursenkungen gewöhnlich 1,5°—2°, der Abfall begann etwa 30 Minuten nach der Injektion und erreichte in ungefähr 2 Stunden den Höhepunkt; etwa nach 6—7 Stunden waren die Anfangstemperaturen wieder erreicht.

Als Beispiele mögen einige Versuche dienen.

| 1. 0,002 Adrenalin injiziert. | | | | | 2. 0,003 Adrenalin injiziert. | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 11 Uhr | 30 | Min. | Temperatur | 39,4° | 11 Uhr | 45 | Min. | Temperatur | 39,2° |
| 12 „ | 30 | „ | „ | 37,8° | 12 „ | 15 | „ | „ | 38,4° |
| 1 „ | 45 | „ | „ | 37,7° | 1 „ | 15 | „ | „ | 37,9° |
| 6 „ | | „ | „ | 39,2° | 1 „ | 45 | „ | „ | 37,4° |
| | | | | | 7 „ | 30 | „ | „ | 39,1° |

3. 0,001 Adrenalin injiziert.

| | | |
|---|---|---|
| 11 Uhr 30 Min. | Temperatur | 39,2° |
| 12 „ | „ | 38,4° |
| 12 „ 30 „ | „ | 38,2° |
| 1 „ | „ | 38,6° |
| 1 „ 30 „ | „ | 38,9° |
| 2 „ | „ | 39,1° |

Es war nun interessant nachzusehen, ob sich diese Einwirkung auf die Eigenwärme nur gegenüber der normalen oder auch der erhöhten Temperatur geltend macht.

Wir haben die Erhöhung der Temperatur zunächst durch den Hirnstich (Verletzung des Corpus striatum) erzeugt. Den Gang der Temperaturkurve bei gleichzeitiger Verabreichung von Adrenalin erläutern folgende Versuchsbeispiele:

1. Kaninchen. Temperatur 39,3°. 11 Uhr 15 Min. Stich in das Corp. stratum. 0,002 Adrenalin injiziert.

| | | |
|---|---|---|
| 1 Uhr 30 Min. | Temperatur | 39,5° |
| 2 „ 30 „ | „ | 40,6° |
| 4 „ | „ | 38,7° |
| 6 „ | „ | 40,1° |
| 7 „ 15 „ | „ | 39,8° |
| 9 „ 15 „ | „ | 40° |

2. Kaninchen. Temperatur 39,2°. 11 Uhr 30 Min. Hirnstich. 0,002 Adrenalin.

| | | |
|---|---|---|
| 3 Uhr 45 Min. | Temperatur | 40,7° |
| 4 „ 45 „ | „ | 38,6° |
| 5 „ 15 „ | „ | 39,4° |
| 6 „ | „ | 40,1° |
| 6 „ 30 „ | „ | 40,3° |
| 8 „ | „ | 39,5° |

3. Kaninchen. Temperatur 39,1°.
11 Uhr Hirnstich.

| | | |
|---|---|---|
| 3 Uhr 15 Min. | Temperatur | 40,3° |
| 4 „ 45 „ | „ | 38,8° |
| 5 „ 15 „ | „ | 39,5° |
| 6 „ | „ | 39,8° |
| 6 „ 30 „ | „ | 40,2° |
| 8 „ | „ | 39,6° |

Eine zweite Versuchsreihe wurde an Tieren angestellt, bei denen Fieber durch Bakterienkultur erzeugt war.

Die hierbei erzielten Resultate veranschaulichen folgende Versuchsbeispiele:

1. Kaninchen erhält 2 ccm einer Streptokokkenbouillonkultur intravenös. Auf der Höhe der Fiebers wird Adrenalin gegeben: 0,002 Adrenalin.

| | | |
|---|---|---|
| 10 Uhr | Temperatur | 41,7° |
| 11 „ 20 Min. | „ | 41° |

2. Kaninchen, nach 2½ Spitzen eine Streptokokkenbouillonkultur (intravenös). 0,0025 Adrenalin.

| | | |
|---|---|---|
| 10 Uhr | Temperatur | 41,3° |
| 10 „ 30 Min. | „ | 41,3° |
| 11 „ 20 „ | „ | 40,6° |
| 11 „ 50 „ | „ | 40.1° |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 11 Uhr | 30 Min. | Temperatur | 40,7° |
| 12 „ | 30 „ | „ | 41,2° |
| 2 „ | | „ | 41,3° |
| 3 „ | 50 „ | „ | 41,4° |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 12 Uhr | 30 Min. | Temperatur | 40,6° |
| 2 „ | | „ | 41,2° |
| 4 „ | | „ | 41,3° |

**3. Kaninchen, nach 1 ccm Streptokokkenbouillonkultur subcutan: 0,002 Adrenalin.**

| | | | |
|---|---|---|---|
| 9 Uhr | | Temperatur | 41,4° |
| 9 „ | 40 Min. | „ | 41,3° |
| 10 „ | 20 „ | „ | 40,3° |
| 11 „ | | „ | 39,8° |
| 11 „ | 30 „ | „ | 39,9° |
| 12 „ | 30 „ | „ | 40.4° |
| 2 „ | | „ | 41,3° |
| 4 „ | | „ | 41,3° |

**4. Nach 3 ccm Streptokokkenbouillonkultur intravenös. 0,002 Adrenalin.**

| | | | |
|---|---|---|---|
| 10 Uhr | | Temperatur | 41,4° |
| 10 „ | 30 Min. | „ | 41,3° |
| 11 „ | 15 „ | „ | 40,6° |
| 11 „ | 45 „ | „ | 40,1° |
| 12 „ | 30 „ | „ | 40,8° |
| 2 „ | | „ | 41,0° |
| 3 „ | 50 „ | „ | 41,2° |

Ein gewisser Unterschied ist unverkennbar. Im septischen Fieber ist die Temperatursenkung durch Adrenalin nur eine geringe; die Eigenwärme bleibt hoch fieberhaft und wird nur um einige Zehntelgrade erniedrigt.

Bei der Temperatursteigerung durch Verletzung des Corpus striatum ist dagegen eine viel intensivere Beeinflussung durch das Adrenalin vorhanden: Wir sehen, wie die Temperatursenkung fast genau so viel beträgt, wie bei normalen Tieren, d. h. fast 2 Grad und wie, nachdem die Wirkung abgeklungen, wieder ein allmählicher Anstieg zu der früheren Höhe erfolgt.

Das scheint dafür zu sprechen, daß das Adrenalin, so wenig das mit seinen sonstigen Wirkungen auf die Vasomotoren vereinbar erscheint, doch für die Wärmeabgabe nicht ohne Bedeutung ist, und zwar im Sinne einer Steigerung derselben. Man sollte von vornherein eigentlich das Gegenteil erwarten. Indessen gerade bei der Hyperthermie nach Verletzung des Corpus striatum ist nach den Untersuchungen von P. F. Richter eine Erschwerung der Wärmeabgabe beteiligt; sie ist zwar nicht das einzige ursächliche Moment, aber sie gehört doch jedenfalls zu den Faktoren, welche die Temperatursteigerung mit bedingen. Sie spielt sicherlich eine weit bedeutendere Rolle, als im Fieber. Denn während sie bei letzterem nur im Stadium des Temperaturanstieges zu beobachten ist, ist sie nach Hirnstich auch während der Höhe der Temperatursteigerung

deutlich vorhanden, ganz im Gegensatz zu dem Verhalten im Fieber. Wann nun das Adrenalin gerade die fieberhafte Temperatursteigerung ziemlich unbeeinflußt läßt, dagegen die nach Hirnstich erhöhte Eigenwärme deutlich herabsetzt, so spricht eine gewisse Wahrscheinlichkeit dafür, daß dieser Einfluß auf einer Erleichterung der erschwerten Bedingungen für die Wärmeabgabe beruht. Leider stand mir ein Kalorimeter, das diese Annahme direkt hätte beweisen können, nicht zur Verfügung.

Was die Wärmeproduktion betrifft, so haben wir versucht, uns einen Aufschluß über dieselbe durch Prüfung des Stoffwechsels zu verschaffen.

Die Versuche haben dabei folgendes ergeben:

| I. Tier | 1. Tag | 2. Tag | 3. Tag | 4. Tag | 5. Tag | 6. Tag | 7. Tag | 8. Tag | 9. Tag | 10. Tag | 11. Tag |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Körpergewicht | 2255 | 2215 | 2190 | 2155 | 2155 | 2065 | 2025 | 2020 | 2030 | 2005 | 2050 |
| Futter | 400 | 400 | 400 | 400 | 400 | 400 | 400 | 400 | 400 | 400 | 245 |
| Urinmenge | 330 | 380 | 380 | 405 | 375 | 400 | 390 | 370 | 355 | 365 | 285 |
| N | 0,813 | 0,824 | 1,064 | 1,162 | **0,997** | **1,008** | **1,31** | 1,05 | 0,994 | 1,02 | **0,91** |
| Phosphorsäure | 0,33 | 0,29 | 0,23 | 0,205 | 0,12 | 0,13 | 0,16 | 0,15 | 0,11 | 0,109 | 0,123 |
| Zuckermenge | — | — | — | — | 5,25 g | 5,6 g | 6,24 g | — | — | — | 2,55 g |
| Adrenalindarreichung | — | — | — | 0,003 | 0,003 | 0,003 | — | — | — | 0,005 | — |

| II. Tier | 1. Tag | 2. Tag | 3. Tag | 4. Tag | 5. Tag | 6. Tag | 7. Tag | 8. Tag |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Körpergewicht | 2360 | 2355 | 2340 | 2235 | 2225 | 2220 | 2220 | 2220 |
| Futter | 400 | 450 | 400 | 400 | 400 | 400 | 400 | 400 |
| Urinmenge | 390 | 325 | 320 | 260 | 250 | 280 | 290 | 300 |
| N | 0,737 | 0,6 | 0,605 | 0,8 | 0,7 | 0,94 | 0,714 | 0,16 |
| $P_2O_5$ | 0,14 | 0,13 | 0,155 | 0,221 | 0,223 | 0,224 | 0,24 | 0,18 |
| Zucker | — | — | — | 1,6 % 4,16 g | 1,2 % 3,92 g | 0,8 % 2,24 g | — | — |
| Adrenalin | — | — | — | 0,003 | 0,003 | 0,003 | — | — |

Eine Beeinflussung der Eiweißzersetzung ist also durch das Adrenalin nach keiner Richtung hin erzielt: Es besteht weder ein geringerer Eiweißzerfall, etwa als Anzeichen der Einstellung der Wärmeproduktion auf einen niederen Grad, noch ist etwa, was man bei den toxischen Eigenschaften des Adrenalins hätte

vermuten können, der Zerfall des Eiweißes in einer nennenswerten Weise gesteigert.

Allerdings müßte man, wenn man aus dem zerfallenden Material irgendwelche Schlüsse auf die Größe und die Schwankungen der Wärmeproduktion machen wollte, nicht nur die Gesamtausscheidung innerhalb 24 Stunden untersuchen. Hier könnten sich ja eventuelle Änderungen bereits kompensiert haben. Man müßte vielmehr, da ja auch die Temperatursenkung innerhalb 24 Stunden abklingt, auch den Eiweißumsatz stundenweise prüfen, was aber infolge der kleinen in Betracht kommenden Menge beim Kaninchen kaum in einer Weise möglich ist, die zu einwandsfreien Ergebnissen führt.

Mehr Aufschluß schienen Respirationsversuche zu versprechen, die in kurzen Perioden Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureausscheidung bestimmten. Herr Prof. Loewy war so liebenswürdig, einige derartige Experimente mit dem Zuntz-Geppertschen Apparate anzustellen. Indessen haben dieselben nichts ergeben, was auf eine Herabsetzung des Gesamtstoffwechsels infolge Adrenalindarreichung und dadurch bewirkte geringere Wärmeproduktion bezw. Temperaturherabsetzung hätte schließen lassen können.

Man könnte endlich daran denken, Beziehungen zwischen der Temperatursenkung und dem Glykogenschwund zu suchen. Wir kennen eine Reihe von Eingriffen, die im Tierexperiment gleichzeitig eine Abnahme des Glykogens und eine Herabsetzung der Eigenwärme erzeugen, und es gibt eine Anzahl von Autoren, die sich den Kausalnexus zwischen diesen beiden Geschehnissen derart vorstellen, daß der Mangel des Glykogens als verbrennlichen Materiales dazu führt, daß das Tier nicht imstande ist, seine Normaltemperatur zu behaupten. Indessen ist erst neuerdings durch Senator und P. F. Richter[1]) nachgewiesen worden, daß der größere oder geringere Glykogengehalt der Organe jedenfalls in keiner ursächlichen Beziehung zu Veränderungen der Temperatur, wenigstens nach oben, steht.

Auch für das Adrenalin haben eine Reihe von Experimenten, in denen ich durch reichliche Zuckerfütterung den Glykogengehalt der Organe möglichst groß zu machen suchte,

[1]) Zeitschrift für klin. Med. 1904.

gezeigt, daß auch dann die Temperatursenkung nicht ausblieb. Allerdings war sie geringer, als wenn es sich um schlecht ernährte Tiere handelte, bei denen Leber und Muskeln viel mehr Glykogen von ihrem Bestande hergeben mußten. Aber es kamen auch dann noch Temperaturdifferenzen von 1 Grad und mehr zustande.

Versuchsbeispiel 1. Kaninchen erhält 20 g Lävulose. 2 Uhr Temperatur 39,1°. 4 Uhr 30 Min. 0,002 Adrenalin.

| | | | |
|---|---|---|---|
| 5 Uhr | 10 Min. | Temperatur | 37,8° |
| 5 „ | 25 „ | „ | 38,1° |
| 6 „ | 15 „ | „ | 38,9° |
| 6 „ | 50 „ | „ | 38,8° |
| 7 „ | 25 „ | „ | 39,2° |

Versuchsbeispiel 2. Kaninchen erhält 10 Uhr 15 g Rohrzucker. 0,002 Adrenalin.

| | | | |
|---|---|---|---|
| 11 Uhr | 15 Min. | Temperatur | 39,5° |
| 11 „ | 45 „ | „ | 38,7° |
| 12 „ | 15 „ | „ | 38,6° |
| 12 „ | 45 „ | „ | 38,6° |
| 1 „ | 45 „ | „ | 38,8° |

130 ccm Urin entleert mit 0,8% Zucker.

Versuchsbeispiel 3. Kaninchen erhält 2 Uhr 10 g Traubenzucker. Temperatur 39,1°.

| | | | |
|---|---|---|---|
| 4 Uhr | 30 Min. | Temperatur | 39,1° |
| 5 „ | | „ | 38,9° |
| 5 „ | 30 „ | „ | 38,8° |
| 6 „ | | „ | 38,6° |
| 6 „ | 45 „ | „ | 38,3° |
| 7 „ | 15 „ | „ | 38.7° |
| 8 „ | | „ | 39° |

Ähnlich verhält es sich bei den durch Verletzung des Corpus striatum in eine erhöhte Temperatur versetzten Tieren, deren Glykogengehalt gleichzeitig durch Kohlehydratfütterung gesteigert war. Auch hier kam es zu einer Temperatursenkung, allerdings ebenfalls nicht in dem Umfange, wie in den oben mitgeteilten Versuchen ohne Kohlehydratdarreichung.

Versuchsbeispiel 1. Kaninchen erhält 9 Uhr 10 g Lävulose. 11 Uhr 30 Min. Trepanation und Hirnstich. 0,002 Adrenalin.

| | | | |
|---|---|---|---|
| 4 Uhr | | Temperatur | 40,2° |
| 4 „ | 30 Min. | „ | 39,9° |
| 4 „ | 55 „ | „ | 39,6° |
| 5 „ | 20 „ | „ | 39,6° |
| 5 „ | 50 „ | „ | 39,6° |
| 6 „ | 30 „ | „ | 39,9° |

Versuchsbeispiel 2. Kaninchen erhält 10 Uhr 10 g Traubenzucker. 11 Uhr 30 Min. Hirnstich. 0,002 Adrenalin.

| | | | |
|---|---|---|---|
| 3 Uhr | 15 Min. | Temperatur | 40,1° |
| 3 „ | 50 „ | „ | 40° |
| 4 „ | 20 „ | „ | 40,1° |
| 4 „ | 50 „ | „ | 39,9° |
| 5 „ | 20 „ | „ | 39,9° |
| 6 „ | | „ | 39,8° |

Versuchsbeispiel 3. Kaninchen erhält 10 Uhr 10 g Rohrzucker. 11 Uhr 30 Min. Hirnstich. 0,002 Adrenalin.

| | | | |
|---|---|---|---|
| 3 Uhr | 30 Min. | Temperatur | 40,5° |
| 4 „ | | „ | 40° |
| 4 „ | 20 „ | „ | 40,1° |
| 4 „ | 50 „ | „ | 39,7° |
| 5 „ | 20 „ | „ | 39,6° |
| 6 „ | | „ | 39,6° |

So ist denn der Mechanismus der eigenartigen Temperatursenkung durch das Adrenalin zurzeit nicht mit Sicherheit zu erklären.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht; Herrn Geh. Rat Senator für die Erlaubnis, in dem Laboratorium seiner Klinik arbeiten zu dürfen, bestens zu danken.

---

# XI.

# Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Elektrizität auf die sekretorische Tätigkeit des Magens.

(Aus der experimentell-biologischen Abteilung des Königlichen Pathologischen Instituts der Universität Berlin.)

Von

Dr. med. R. Freund, Danzig.

Seit der Begründung der elektrischen Behandlungsmethoden ist eine große Anzahl von Publikationen über die Einwirkung der verschiedenen Stromarten auf die sekretorischen Verhältnise des Magens erschienen, ohne daß bisher eine Klarheit und Übereinstimmung in den Anschauungen erzielt werden konnte, sodaß Boas in seiner neuesten Auflage der Diagnostik und Therapie der Magenkrankheiten (1903) sich dahin ausspricht, daß die Frage der Beeinflussung der Sekretion des Magens durch den galvanischen oder faradischen Strom als nicht spruchreif betrachtet werden muß.

Von den meisten Autoren, besonders von den ersten, die über dieses Thema Untersuchungen anstellten, wurde eine Vermehrung der Magensaftabsonderung speziell auch der Salzsäureabsonderung behauptet, so von von Ziemssen[1], dem experimentell bei direkter und percutaner Reizung im Tierversuch eine Zunahme der Magensaftabsonderung gelang.

Ziemssen stellte die Untersuchungen am Hunde mit Magenfistel an. Einführung der Elektrode in den mit Wasser gefüllten oder leeren Magen wirkte am energischsten, doch zeigte sich Absonderung auch bei kräftiger Elektrisation von außen. Am Menschen führte von Ziemssen die Elektrode durch eine Schlundsonde in den Magen und zwar war seine Sonde so konstruiert, daß er sie gleichzeitig zur Entleerung, Ausspülung und Füllung des Magens und zur Einleitung des elektrischen Stromes benutzen konnte. Vor der Elektrisation wurden 1½ Liter Flüssigkeit in den Magen gefüllt. Es wurde also der Magen von seinem Inhalt befreit und rein gespült, dann noch einmal Wasser für die Elektrode eingeführt. Weitere Angaben finden sich über von Ziemssens Versuche nicht.

Zu denselben Resultaten kam 1889 A. Hoffmann[2], der unter Riegers Leitung Versuche am Magenfistelhunde und am Menschen anstellte. Bei den Fistelhunden fand Vermehrung der Sekretion statt.

Die Menschen elektrisierte er nüchtern mit dem konstanten Strom bis zu 50 M. A. und fand bei der sofort darauf vorgenommenen Ausheberung reichliche Mengen eines stark salzsauren Sekretes (bis 76 ccm), während er ohne Elektrisation nur wenige Kubikzentimeter eines schwach sauren Magensaftes erhielt.

Ich bemerke schon hier, daß Goldschmidt, der Hoffmanns Versuche an vier gesunden Medizinern nachprüfte, keine Vermehrung der Salzsäuresekretion finden konnte.

Vermehrung der Magensaftsekretion wurde auch von Bossi[3] an Fistelhunden nachgewiesen, doch erhielt Bossi gelegentlich keine Salzsäure, sondern nur Schleimabsonderung.

Weitere Versuchsreihen liegen von Einhorn vor. Während dieser Autor sich in seiner ersten Publikation[4] sehr begeistert dahin ausspricht, daß die elektrischen Methoden, insbesondere

den meisten Fällen die Magensaftabsonderung reflektorisch anregt, daß aber auf jeden Fall das Einbringen von Flüssigkeit in den Magen die Sekretion auslöst. Wir wissen ferner, daß bei Fistelhunden schon das Verschlucken von Speichel die Sekretion anregen könnte.[13, 14] Am stärksten wirkt wohl das Einführen und Liegenlassen starker Schlundsonden, wie sie von Ziemssen brauchte, sowie das Trinkenlassen von Flüssigkeit.

Am geringsten sind die Versuchsfehler wohl bei Einhorn, Goldbaum und Goldschmidt, bei denen das Verschlucken der Elektrode nur geringen Reiz auszuüben scheint und der Reiz der eingeführten Schlundsonde jedenfalls nur ein kurzer war, wie denn auch die Ergebnisse dieser drei letzten Forscher im Widerspruch zu den früheren stehen.

Goldschmidt äußert außerdem die Vermutung, daß seine abweichenden Ergebnisse durch die Verschiedenheit des bei den Versuchen verwandten Menschenmaterials zu erklären sind, da nach Oswald[10] die Salzsäurewerte des normalen menschlichen Magensaftes an verschiedenen Plätzen verschieden sein sollen. Auf jeden Fall wurden bei allen diesen Versuchen außer der Elektrizität noch andere Reize angewandt, die sekretionsbefördernd wirken können, und es ist eine sichere Lösung der Frage, wie der elektrische Strom auf die Tätigkeit des Magens wirkt, nicht gefunden.

Es war daher erforderlich, die Wirkung an Hunden nachzuprüfen, denen ein kleiner Magen nach Pawlow[7] angelegt war. Es standen uns hierzu drei Hunde zur Verfügung, welche schon seit 1—5 Monaten operiert waren und deren Sekretionsverhältnisse unter den bestehenden Lebensbedingungen wir genau kannten.

Wir führten eine kleine, gut angefeuchtete Elektrode durch die Fistel in den kleinen Magen ein, die zweite Elektrode wurde auf dem vorher rasierten Rücken angebracht. Vor jedem Versuch wurde die Reaktion des Magensekretes bestimmt, dann der Magen mit Tupfern ausgewischt, bis kein Sekret mehr erhalten wurde. Den Saft ließen wir aus der Fistel abfließen, oder, da die Sekretion meist gering war, wir führten einen Streifen Lakmuspapier durch die Fistel in den Magen ein.

Bei dieser Versuchsanordnung schienen uns alle Reize aus-

geschlossen, es wäre nur die Möglichkeit vorhanden gewesen, daß die Elektrode als solche einen Reiz ausübte. Um dieses auszuschließen, führten wir bei jedem der drei Hunde die Elektrode zunächst ein, ohne den Strom zu schließen, und ließen sie fünf Minuten liegen, ohne daß wir eine Veränderung bemerken konnten.

Sodann prüften wir die Wirkungen des elektrischen Stromes, sowohl des galvanischen, den wir in verschiedener Richtung und Stärke wirken ließen, wie auch des faradischen. Es sei mir erlaubt, die Versuche mitzuteilen:

Versuchstier A (Hektor). Sondert stets nur wenig Magensaft ab, auch während der Verdauung, doch ist derselbe von normal saurer Reaktion. Nüchtern enthält der kleine Magen keinen Magensaft und nur wenig Schleim. Vor den Versuchen hat der Hund 12—18 Stunden nichts zu fressen erhalten. Vor den Versuchen reagierte die Schleimhaut des kleinen Magens amphoter, schwach sauer oder schwach alkalisch.

1. Versuch. + Elektr. am Rücken, — Elektr. im Magen. 2½ Volt, 10 M. A. 5 Minuten. Wenig schleimiges, alkalisch reagierendes Sekret.

2. Versuch. + Elektr. am Rücken, — Elektr. im Magen. 2½ Volt, 10 M. A. 5 Minuten. Es wird ein schleimiges, etwas schäumendes, schwach alkalisches Sekret abgesondert.

3. Versuch. + Elektr. am Rücken, — Elektr. im Magen. 20 Volt, 150 M. A. 5 Minuten. Es wird eine mäßige Menge schleimigen Sekretes abgesondert, das rotes Lakmuspapier intensiv blau färbt.

4. Versuch. — Elektr. im Rücken, + Elektr. im Magen. 2½ Volt, 10 M. A. 5 Minuten. Größere Mengen eines sehr schwach alkalisch reagierenden, schleimigen Sekretes.

5. Versuch. + Elektr. am Rücken, — Elektr. im Magen. 2 Volt, 10 M. A. 5 Minuten. Schleimiges Sekret von alkalischer Reaktion.

6. Versuch. — Elektr. am Rücken, + Elektr. im Magen. 2 Volt, 10 M. A. 5 Minuten. Wenig Sekret von deutlich alkalischer Reaktion.

7. Versuch. + Elektr. am Rücken, — Elektr. im Magen. 20 Volt, 150 M. A. 5 Minuten. Schleimiges, stark alkalisch reagierendes Sekret.

8. Versuch. — Elektr. am Rücken, + Elektr. im Magen. 20 Volt, 150 M. A. 5 Minuten. Schwach alkalisch reagierendes Sekret.

9. Versuch. Faradisation, sekundärer Strom. Rollenabstand 14½. 5 Minuten. Reichliches, alkalisch reagierendes, schleimiges Sekret.

10. Versuch. + Elektr. am Rücken, — Elektr. im Magen. 10 Volt, 30 M. A. 10 Minuten. Bei wiederholter Prüfung sieht man die anfängliche Säurereaktion des Mageninnern abnehmen, bis das Sekret deutlich alkalisch wird.

11. Versuch, percutan. + Elektr. 70 qcm Rücken, — Elektr. 70 qcm auf die Magengegend, oberhalb der Fistel. 20 Volt, 120 M. A. 5 Minuten. Stark alkalische Reaktion des Sekretes.

12. Versuch, percutan. — Elekt. Rücken, + Elektr. Magengegend. 20 Volt, 10 M. A. 5 Minuten. Stark alkalisches Sekret.

13. Versuch, percutan. Faradisch, sekundärer Strom, Rollenabstand 10½. Schwach alkalisches Sekret.

14. Versuch. + Elektr. am Rücken, — Elektr. im Magen. 10 Volt. 100 M. A. 20 Minuten. Alkalisch schleimiges Sekret ca. 1 ccm. In dem Sekret läßt sich mit Essigsäure Mucin nachweisen.

Versuchstier B (Mohr). Der kleine Magen enthält auch im nüchternen Zustande sauren Magensaft, während der Verdauung werden große Mengen Saft entleert. Versuchstier war 16 Stunden nüchtern.

15. Versuch. + Elektr. am Rücken, — Elektr. im Magen. 20 Volt, 100 M. A. 5 Minuten. Während vor dem Versuch eingeführtes blaues Lakmuspapier stark rot gefärbt wurde, reagiert das nach dem Versuch entleerte schleimige Sekret alkalisch.

Versuchstier C (Fritz). Im nüchternen Zustand enthält der kleine Magen kein Sekret, doch reagiert eingeführtes Lakmuspapier sauer.

16. Versuch, percutan. + Elektr. Rücken, — Elektr. Magengegend. 10 Volt, 100 M. A. 5 Minuten. Ziemlich stark alkalische Sekretion.

17. Versuch, percutan. — Elektr. Rücken, + Elektr. Magengegend. 10 Volt, 100 M. A. 20 Minuten. Es zeigt sich nach 15 Minuten Abnahme der sauren Reaktion, nach weiteren 5 Minuten weitere Abnahme. Bei 15 Minuten schwach alkalische Sekretion, die nach Verstärkung des Stromes auf 12 Volt und 120 M. A., nach weiteren 5 Minuten stark alkalisch wird.

18. Versuch, percutan. Faradisation, sekundärer Strom, Rollenabstand 10. 5 Minuten. Deutlich alkalische Reaktion.

Die Versuchstiere A und B ließen wir nach den Versuchen füttern, der kleine Magen entleerte wieder normal sauer reagierenden Saft. Versuchstier C gaben wir nach Beendigung der Versuche Apomorphin 0,01, subcutan, um die Einwirkung auf den großen Magen durch Untersuchung des Erbrochenen feststellen zu können; das Erbrochene reagierte nur ganz schwach sauer.[1])

Um dem Einwurf zu begegnen, daß eine elektrolytische Wirkung des elektrischen Stromes auf den Magensaft vorläge, haben wir durch normalen Magensaft elektrische Ströme von der in den Versuchen angewandten Stärke durchgehen lassen, konnten jedoch an keinem Pole eine Abnahme der saueren Reaktion nachweisen.

[1]) Diese saure Reaktion rührte offenbar von der durch das Apomorphin ausgelösten Magensaftabsonderung her. Wir werden darauf in einer späteren Veröffentlichung noch näher eingehen.

Außerdem scheint uns eine elektrolytische Wirkung deshalb ausgeschlossen, weil die Stromrichtung für das Ergebnis gleichgültig ist.

Eine Ätzwirkung kann ebenfalls nicht vorliegen, da die Blutalkaleszenz weit geringer ist, als die vom Magensekret erhaltene.

Ich verkenne nicht, daß die Tierexperimente nur mit Vorbehalt auf den Menschen zu übertragen sind (vgl. Schüle[12]), doch passen sie auf jeden Fall gut zu den Anschauungen Goldschmidts, Goldbaums und Einhorns, und es beweisen diese Experimente, die sicher keine Fehlerquellen enthalten, daß die verschiedenen Stromarten nicht so wirken, wie man früher annahm. Es ergibt sich aus diesen Versuchen mit Sicherheit, daß elektrische Reizung des Magens keine spezifische Saftabscheidung auslöst, sondern lediglich zur Absonderung eines spärlichen, schleimigen, mehr oder weniger stark alkalisch reagierenden Sekretes führt. Es ist dabei gleichgültig, ob vor Beginn des Versuches die Oberfläche der Magenwand sauer, amphoter oder schwach alkalisch reagierte. — Diese Beobachtungen haben ein doppeltes Interesse: Sie lehren einmal, daß die Magendrüsen nur auf den adäquaten Reiz hin (Nahrung) in ihrer spezifischen Weise reagieren, und zweitens zeigen sie, daß durch den elektrischen Strom allein die Absonderung eines spezifischen Magensekretes nicht erzielt werden kann, was zur Beurteilung der auf Elektrisation des Magens begründeten therapeutischen Methoden von allergrößter Wichtigkeit ist.

Nachtrag bei der Korrektur: Als meine Arbeit bereits zum Druck abgegangen war, fand ich in der „Berliner klinischen Wochenschrift“ von 1904 noch eine sehr eingehende Arbeit von A. Borri: „Über die Einwirkung der Endofaradisation und Endogalvanisation des Magens auf Sekretion, Motilität und Sensibilität“. Borri hat in der Ewaldschen Klinik 106 Versuche am Menschen gemacht und ebenso wie die bereits angeführten Autoren mit negativem Resultat und glaubt die gelegentlich auftretende Vermehrung der Salzsäure auf die Reizung durch die mannigfachen Manipulationen zurückführen zu müssen, welche die Prozedur erfordert.

## Literatur.


1. von Ziemssen, Die Elektrizität in der Medizin, 1887, S. 144, I. Aufl. 1857.
2. A. Hoffmann, Berliner klin. Wochenschr. 1889, S. 243. 275.
3. Bossi, zit. nach Virchow, Hirsch, Jahresbericht 1881.
4. Einhorn, Berliner klin. Wochenschr. 1891 S. 561.
5. Derselbe, Zeitschr. f. klin. Med. 1893, S. 3—4 und Deutsche Med. Wochenschr. 1893, Nr. 33.
6. Allen E. Jones, New-York. Medical Record, 1891, zit. nach Rieger und Einhorn.
7. Pawlow, Die Tätigkeit der Verdauungsdrüsen, Wiesbaden.
8. Goldschmidt, Deutsches Archiv f. klin. Medizin 1896, S. 295.
9. Goldbaum, Archiv f. Verdauungskrankheiten 1898, S. 70.
10. Oswald, Über den Salzsäuregehalt bei Chlorose. Münchener Med. Wochenschr. 1894, S. 529.
11. Ketscher, Über den reflekt. durch Reizung der Mundhöhle erhalt. Magensaft refer. Zentrbl. f. Physiol. VII, S. 716.
12. Schüle, Inwiefern stimmen die Experimente von Pawlow am Hunde mit den Befunden am normalen Menschen überein? Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 71.
13. Stricker, Wechselbeziehung zwischen Speichel- und Magensaft, Volckmanns Sammlung klin. Vorträge, Nr. 297.
14. Wrigth, Über den Speichel, zitiert nach Stricker.


---

# XII.

# Die sympathischen Ganglien des Magens bei einigen experimentellen und spontanen Magenkrankheiten.


(Aus dem Laboratorium der 2. Medizinischen Klinik der Königl. Universität zu Neapel.)

Von

Dr. Luigi d'Amato, Privatdozenten und Präparator an der Klinik

und

Dr. Pietro Macrì, Assistenten der Klinik.[1])


(Hierzu Tafel V.)

Das Studium der Veränderungen der Nervenplexus am Verdauungstraktus unter pathologischen Bedingungen ist zwar

[1]) Die Anregung, Leitung und Redaktion der Arbeit ging von Dr. d'Amato aus, die technische Ausführung von Dr. Macrì.

schon vor vielen Jahren begonnen worden, aber nicht mit der Gründlichkeit aufgenommen, die die Wichtigkeit des Gegenstandes verdient hätte, besonders hinsichtlich der Nervenplexus des Magens.

Unsere diesbezüglichen Kenntnisse sind gering, und die wenigen uns bekannten beziehen sich fast alle auf die Nervenplexus des Darmes.

Der erste, der darauf aufmerksam machte, war Jürgens, der 1881 als eine Krankheit für sich eine schwere Atrophie des Magens und Darmes beschrieb, die mit einer fettigen Degeneration der Muskulatur und der Nervenplexus einherging.

Bald darauf erschien eine experimentelle Untersuchung von Meier, welcher nach chronischer Bleivergiftung bei Kaninchen und Meerschweinchen Veränderungen der Mucosa und Submucosa fand und ferner eine Sklerose der Meissner- und Auerbachschen Nervenplexus mit Vermehrung der Bindegewebszellen und degenerativen Veränderungen der Ganglien zellen.

Im folgenden Jahre beschrieb Blaschko die fettige Degeneration der beiden Nervenplexus am Darm bei einem an chronischem Magen-Darmkatarrh verstorbenen Manne und bei einer an chronischem Alkoholismus verstorbenen Frau. Kurz darauf fand Sasaki Atrophie der Ganglien und Degenerationserscheinungen der Nervenzellen am Darm zweier an perniciöser Anämie verstorbenen Individuen. Er beschrieb außerdem in den Ganglien Körperchen, die den Corpora amylacea ähnlich waren, und setzte die perniciöse Anämie mit der Darmatrophie in Beziehung, die nach ihm neuropathischen Ursprungs sein sollte.

Sasaki dehnte seine Untersuchungen auf eine große Zahl von Leichen aus, die mit den verschiedensten Darmaffektionen behaftet waren, und fand fast stets, daß Veränderungen der Nervenplexus vorhanden waren.

Eine sehr interessante Untersuchung machte Prof. Bonome 1890. Er bediente sich besonderer technischer Hilfsmittel und zeigte, daß man durch Exstirpation des Ganglion coeliacum bei Kaninchen eine mehr oder weniger ausgedehnte Atrophie der Nervenplexus am Darm erzielen konnte, ebenso wies er

deutlich nach, daß eine künstlich hervorgerufene venöse Stase im Darm eine wirkliche Nekrobiose der Nervenplexus zur Folge hatte. Außerdem zeigte er bei einem Fall von chronischer Bleivergiftung Degenerationen an den Nervenplexus des Darmes und beobachtete in Fällen von Pellagra und chronischem Darmkatarrh degenerative Veränderungen sowie einfache und Pigmentatrophie.

Müller und Manicatide beschrieben 1898 Läsionen der Darmganglien bei Kindern, die an Magen-Darmkatarrh unter Konvulsionen gestorben waren.

Ravenna nahm 1901 im Institut von Bonome die schon von seinem Lehrer behandelte Frage wieder auf.

Er vergiftete Meerschweinchen und Kaninchen mit Karbolsäure, Sublimat, Krotonöl, Arsen, Blei und konnte sehen, daß alle diese Substanzen mehr oder weniger stark die Nervenplexus des Darmes veränderten und zwar den Meissnerschen mehr als den Auerbachschen. Die gefundenen Veränderungen betrafen die Nervenzellen (hyaline Degeneration, Vakuolenbildung usw.) und das interstitielle Bindegewebe, das vermehrt war.

Ravenna dehnte seine Untersuchungen auch auf einige Fälle akuter und chronischer Enteritis des Menschen aus und fand, daß bei ersteren tief greifenden Zerstörungen der Nervenplexus vorhanden waren, während er bei den letzteren besser die verschiedenen Arten der Degeneration erkennen konnte. Er sah, daß bei spontaner Enteritis des Menschen der Plexus Auerbachii häufig stärker ergriffen war als der Plexus Meissneri, also gerade das Gegenteil von dem, was er experimentell bei Tieren beobachtet hatte. Die beim Menschen gefundenen Veränderungen bezogen sich gleicherweise auf die Nervenzellen und das interstitielle Bindegewebe, das gewöhnlich, besonders bei den chronischen Formen, vermehrt war.

Rubinato untersuchte in der Klinik von Murri den Einfluß des Phosphors auf die Nervenzellen des Magens und fand degenerative Veränderungen der Nervenzellen viel deutlicher bei chronischer als bei akuter Vergiftung. Er untersuchte auch bei einigen Infektionskrankheiten die Magenganglien (bei Diphtherie, Lungentuberkulose, Darmtuberkulose, Ileotyphus,

akuter gelber Leberatrophie) und fand auch in diesen Fällen Degenerationserscheinungen an den Nervenzellen und einige Male Zeichen interstitieller Entzündung.

Aus dieser kurzen Literaturübersicht kann man sehen, daß es zwar einige Untersuchungen über die Veränderungen der Darmplexus bei eigentlichen Darmkrankheiten gibt, daß aber keine über die Magenplexus bei spezifischen Magenerkrankungen gemacht sind.

Eine einzige Beobachtung hat sich in der Literatur gefunden und zwar ist dieselbe von einem von uns (d'Amato) im vergangenen Jahre 1903 publiziert. Es handelte sich um einen Fall von chronischem Magensaftfluß, der mit stenosierender Pylorushypertrophie einherging: nach fünfjährigem Leiden starb der Kranke in einem sehr starken Anfall von Tetanie. D'Amato fand deutlich Veränderungen an den Nervenzellen des Auerbachschen Plexus (Chromatolysis, Vakuolenbildung, Kernschwund usw.) und merkbare Vermehrung der bindegewebigen Elemente, aber keine Rundzellen.

Bei der großen Spärlichkeit der sich auf die Magenganglien bei eigentlichen Magenkrankheiten beziehenden Untersuchungen schien uns ein diesbezügliches Studium von großem Interesse zu sein.

Wir glaubten, das Problem von zwei Seiten anfassen zu sollen: experimentell und Menschenbeobachtungen: die Tierversuche könnten sehr wohl zur Erklärung und Vervollständigung der menschlichen Fälle dienen.

Die früheren Autoren benutzten, wie man aus den kurzen oben angeführten literarischen Notizen sehen kann, bald die eine, bald die andere giftige Substanz, um experimentell den Magendarmtraktus zu reizen; aber bei der menschlichen Kasuistik spielen diese Substanzen nicht die Hauptrolle, sondern gelangen nur zufallsweise in den Magendarmkanal und einige von ihnen haben eine direkt ätzende Wirkung auf die anatomischen Elemente der Magenwand.

Wir glaubten deswegen, nicht den früheren Autoren in Benutzung der Reizmittel folgen zu sollen und dachten vielmehr, um uns so weit wie möglich der menschlichen Pathologie zu nähern, daß wir die Magenschleimhaut durch Alkoholgemische reizen müßten.

Nur die alkoholischen Substanzen sind dabei zu beachten und von größter Wichtigkeit, da sie das ätiologische Moment eines guten Teils der menschlichen Gastritiden sind. Nach solcher Überlegung glaubten wir, in den Magen von Hunden Äthylalkohol verschiedener Konzentrationsgrade sowie in verschiedenen Quantitäten, je nach der Reizung, die wir zu erzeugen uns vorgenommen hatten, einführen zu sollen; auch Beimischungen kleiner Mengen von Amylalkohol hielten wir für geeignet. Jedermann weiß, daß die in den Handel gebrachten spirituösen Getränke sehr oft diesen Alkohol enthalten, und daß er es ist, der die schadenbringende Wirkung der Getränke beträchtlich vermehrt. Übrigens haben auch schon andere Autoren, die die Wirkung des Alkohols auf die Leber oder auf andere Organe experimentell untersuchen wollten, einen ähnlichen Weg befolgt. Strauß und Blocq haben in der Tat, als sie künstlich Lebercirrhose erzeugen wollten, Kaninchen der Einführung einer Mischung von Äthyl- und Amylalkohol, mit Wasser verdünnt, unterworfen, auf diese Weise konnten sie neben der Schädigung der Leber auch eine wahre sklerotisierende Gastritis zweiten Grades hervorrufen.

Derartige Erfolge ermutigten uns, den gleichen Weg zu betreten.

Mit dieser Methode gelang es uns, bei Hunden eine Gastritis acutissima, eine Gastritis acuta und eine Gastritis subacuta (die wir wegen der viermonatigen Dauer beinahe als Gastritis chronica bezeichnen könnten) hervorzurufen. Die Hunde vertragen im allgemeinen den Alkohol schlecht. Alle zeigten nach der Fütterung Exzitationserscheinungen, fast Trunkenheit. Einige erlagen nach wenigen Tagen, andere vertrugen den Genuß dieser Mischungen längere Zeit.

Was die Technik für die histologischen Untersuchungen betrifft, so glaubten wir, von den feinsten Methoden (Golgi, Ramon y Cajal) absehen zu können, die mit größtem Vorteil von den Histologen zum Studium der feinsten Strukturen der Nervenplexus angewendet worden sind, so zur Beziehung zwischen Zelle und Nervenfaser, zur Verteilung der Fasern, ihrer Endausbreitungen usw. Unsere Untersuchungen sollten sich auf die Veränderungen der Nervenzellen, der Bindegewebs-

elemente und der Blutgefäße der Ganglien beschränken, deswegen meinten wir, wir würden mehr erreichen, wenn wir auf die gewöhnlichen Färbungen (Methode von Nissl, von Boccardi, Hämatoxylin-Eosin, Methode von Mann) zurückgreifen würden. Als Fixierungsflüssigkeit diente stets die Zenkersche Lösung.

Wir hielten uns für verpflichtet, vor unseren Untersuchungen an den durch Alkohol vergifteten Hunden mehrere Beobachtungen an gesunden Hunden aufzuzeichnen; wir untersuchten die sofort nach der Tötung fixierte Magenwand von 3 Hunden und zwar legten wir Stückchen aus der Pylorusgegend, aus dem Fundus und aus der Cardiaregion ein.

Die Struktur der Magenganglien des Hundes war im großen und ganzen der der andern Säugetiere ähnlich; es existieren darüber aber so wenig literarische Angaben, daß es gestattet sein dürfte, darüber einiges mit wenigen Worten zu sagen.

Nicht bei allen Tieren sind die nervösen Zellhaufen von einer Bindegewebskapsel umgeben, beim Kaninchen, Meerschweinchen, Maulwurf fehlt dieselbe.

Dagegen läßt sich beim Hund, besonders um die Ganglien des Auerbachschen Plexus, eine Kapsel nachweisen, die aus sehr zarten Bindegewebsfasern besteht, von ihr aus gehen meistenteils ganz feine, manchmal ein wenig stärkere Septen ins Innere hinein, erstere trennen die einzelnen Zellen, letztere einzelne Zellgruppen voneinander. Die feinen Bindegewebsfasern bilden für jede Zelle eine Kapsel, die bei normalen Fällen nicht immer sehr deutlich ist, aber bei pathologischen Fällen stets mit großer Schärfe hervortritt. Die Nervenzellen haben verschiedene Größen, einige sind größer, haben reichliches feinkörniges Protoplasma und einen großen bläschenförmigen Kern, andere sind kleiner, haben um den großen Kern herum ein zartes Protoplasma.

Im interstitiellen Gewebe und besonders in der Umgebung der Nervenzellen finden sich mehr oder weniger reichlich Kerne, meist klein, oval, manchmal spindelförmig, andere Male rundlich, so daß sie von allen Autoren für bindegewebiger Herkunft gehalten wurden.

In bezug auf Größe und Verbreitung der Ganglien am Hundemagen möchten wir sagen, daß sie sehr zahlreich sind und an Größe und Form verschieden, einige bestehen aus 30—40 Nervenzellen, während andere nur 8—10 oder noch weniger enthalten. Sie liegen besonders zwischen den Muskelfasern in der Nähe der Serosa, sie fehlen indessen auch nicht in den näher der Schleimhaut zu gelegenen Zonen. Die Ganglien des Auerbachschen Plexus kann man mit den von uns benutzten Methoden leicht erkennen; weniger gut gelingt dies bei denen des Meissnerschen Plexus; es ist uns jedoch gelungen, die Zellen des von Ramon y Cajal

entdeckten perivasculären Plexus gut zu differenzieren, es handelt sich hierbei nach den Untersuchungen Dogiels um einen von den beiden andern völlig unabhängigen Plexus; Kölliker glaubt indessen, daß hier Zellen bindegewebiger Natur und keine nervösen vorliegen.

Auch für den Menschen hielten wir es für geeignet, zuerst an sicher gesunden Menschen die Struktur der Magenganglien zu untersuchen. Wir konnten zu diesem Zwecke zwei Leichen benutzen, von denen die eine die eines dreijährigen Knaben war, der von einem Straßenbahnwagen überfahren und sofort getötet worden war infolge schwerer Kopf- und Beinquetschungen: die andere war die eines jungen Burschen, der durch einige Messerstiche umgebracht worden war. Die Sektion fand in beiden Fällen ungefähr 36 Stunden nach dem Tode statt.

Die histologische Untersuchung ließ erkennen, daß auch beim Menschen die Ganglien von einer zarten Bindegewebskapsel umgeben sind, von welcher die Zellen von einander scheidende Fortsätze ausgehen. Auch die anderen Besonderheiten der Struktur sind den beim Hunde beobachteten ähnlich, deswegen übergehen wir sie. Wir möchten nur bemerken, daß diese Eigenheiten deutlich erkennbar waren, trotzdem die Sektionen erst viele Stunden nach dem Tode und im Hochsommer ausgeführt worden waren.

In bezug auf die Menge dieser Ganglien beim Menschen können wir sagen, daß sie auffällig weniger zahlreich sind als beim Hunde und gewöhnlich auch nicht die Größe erreichen, welche sie beim Hunde erreichen.

Im folgenden geben wir nun die Einzelheiten unserer Untersuchungen:

Fall 1. Hund von 5 kg Gewicht erhält in den Magen eingeflößt eine Mischung von 5 ccm Amylalkohol, 5 ccm Alkohol rectificatus und 10 ccm Wasser. Der Hund erschien sofort darnach niedergeschlagen, wies das Futter zurück. Am folgenden Tage erhielt er 5 ccm Alkohol rectificatus und 20 ccm Wasser eingepumpt. Wenige Stunden darauf starb er: die Sektion wurde sofort vorgenommen. Sie ließ erkennen, daß die Mucosa von der darunterliegenden Schicht an einigen Stellen gelöst war, an diesen Stellen war eine starke Gefäßfüllung vorhanden, besonders in der Pars praepylorica.

Histologische Untersuchung: In der Pylorusschleimhaut starke Hyperämie und an einigen Stellen hämorrhagische Erosionen. Alle Schichten der Magenwand sind stark hyperämisch. In den Ganglien des Plexus

Auerbachii (vergl. Fig. I Taf. V) fällt die starke Füllung der Blutkapillaren auf, welche die Nervenplexus durchschneiden und umgeben. Die Nervenzellen in ihnen erscheinen an einigen Stellen normal, an anderen aber ist ihr Protoplasma entweder fast vollständig entfärbt oder mit Vacuolen durchsetzt oder mit dicken und stark gefärbten Granulationen gefüllt. Der Kern ist bisweilen verschwunden, oder er ist deformiert, hat die Gestalt eines Halbmondes angenommen oder auch zweier Halbmonde. die sich mit den konvexen Seiten berühren. Einige Zellen haben Bindegewebszellen in sich aufgenommen. In einigen Ganglien sieht man zwei bis drei miteinander verschmolzene Zellen, derart, daß sie einen einzigen Haufen bilden, oder man sieht atrophische Zellen, von denen weiter nichts als eine blasse Spur zu erkennen ist.

Im Fundus und an 'der Cardia sind die Veränderungen denen am Pylorus ähnlich, aber weniger deutlich besonders an der Cardia.

Fall 2. Einem Hunde von 6 kg Gewicht wird vier Tage lang täglich eine Mischung von 4—5 ccm Alkohol absolutus mit 8 ccm Wasser gegeben.

Der Hund wird matt, verweigert die Nahrung, zeigt Zeichen der Erregung nach jeder Alkoholbeibringung und stirbt schließlich am 5. Tage.

Die sofort ausgeführte Sektion läßt eine doppelseitige eitrige Pleuritis erkennen. Im Magen kein Speiserest, sondern nur ein bischen Galle. Die Schleimhaut stark hyperämisch, besonders am Fundus, auch die [übrigen Schichten hyperämisch.

Histologische Untersuchung: Am Pylorus starke Hyperämie aller Häute, in der Schleimhaut auch einige kleine Infarkte. Pylorusdrüsen erweitert. Interstitielle Veränderungen sind hier nicht zu erkennen mit Ausnahme einer beginnenden Rundzellenanhäufung um die Gefäße herum.

In der Submucosa außer der Hyperämie nichts Bemerkenswertes. ebensowenig in den anderen Häuten.

In den Ganglien des Auerbachschen Plexus sieht man eine mehr oder weniger deutliche Hyperämie. In einigen derselben kann man eine leichte Vermehrung der Bindegewebselemente wahrnehmen: viel wichtiger sind aber die Veränderungen, die die Nervenzellen betreffen, welche viel weiter vorgeschritten sind als im vorhergehenden Falle. Die Veränderungen sind: Chromatolysis, Vacuolenbildung, Deformation und Schwund des Kernes. Diese Veränderungen sind jedoch nicht an allen Ganglien in gleicher Weise ausgesprochen.

Am Fundus ist die Hyperämie am deutlichsten, mehr ausgesprochen als am Pylorus, ebenso sehr in der Mucosa als in den übrigen Häuten.

An den Ganglien des Fundus sieht man dieselben Dinge wie an den Ganglien der Pylorusregion, vielleicht in ein wenig verstärktem Grade.

An der Cardia ist die Hyperämie etwas weniger deutlich. In den Ganglien bemerkt man da eine leichte Zunahme des Bindegewebes, die Veränderungen der Nervenzellen scheinen auf wenige Zellen beschränkt zu sein.

Fall 3. Ein Hund von 6,2 kg Gewicht erhält zwei Tage lang 10 ccm 45 %igen Alkohol mit 10 ccm Wasser gemischt. Der Hund zeigt die Zeichen schwerer Niedergeschlagenheit, darum wurden vier Tage lang die Darreichungen des alkoholischen Gemisches ausgesetzt. Sodann wurden sie wieder aufgenommen und zunächst zwei Tage lang 10 ccm 45 %iger Alkohol mit 10 ccm Wasser gegeben, dann drei Tage lang 15 ccm 45 %iger Alkohol mit 10 ccm Wasser, dann zwei Tage lang 20 ccm Alkohol mit 10 ccm Wasser und schließlich ebenfalls zwei Tage lang 25 ccm 45 %iger Alkohol mit 10 ccm Wasser, im ganzen also Alkoholdarreichungen an elf Tagen. Der Hund starb im Zustande großer Abmagerung (er wog nur noch 5 kg). Die zwei Stunden nach dem Tode vorgenommene Sektion zeigte, daß der Magen leer war, etwas hyperämisch. Keine wichtigen Veränderungen an den übrigen Brust- oder Bauchorganen, außer starker Kongestion der Leber und Nieren.

Histologische Untersuchung. Im Fundus Hyperämie der Schleimhaut, in derselben ziemlich verbreitete Erosionen. Leichte Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes. Die Hyperämie ist auch in der Submucosa noch deutlich, weniger in den übrigen Schichten. In den Ganglien des Auerbachschen Plexus ist die Vermehrung der Bindegewebszellen deutlich; man kann kleine Herde kleinzelliger Infiltration besonders deutlich um die Kapillaren herum liegen sehen. Einige Nervenzellen erscheinen gut erhalten; andere dagegen zeigen Veränderungen, unter denen die Vacuolenbildung und der Kernschwund obenan stehen.

Am Pylorus finden sich vollkommen die gleichen Veränderungen; weniger ausgeprägt sind sie an der Cardia.

Fall 4. Ein Hund von 4,3 kg Gewicht erhält sieben Tage lang mit dem Futter gemischt 5 ccm Amylalkohol + 5 ccm 70 %igen Alkohol, ferner fünf Tage dieselben Mengen und Arten Alkohol direkt in den Magen eingeführt und nochmals fünf Tage lang 10 ccm 30 %igen Alkohol mit 1 ccm Amylalkohol. Am zwanzigsten Tage starb der Hund, er wog nur noch 3,7 kg. Bei der drei Stunden post mortem ausgeführten Sektion fanden sich Spuren frischer Pneumonie. Magenschleimhaut, besonders am Fundus leicht hyperämisch. Auch an den übrigen Baucheingeweiden leichte Stauungserscheinungen.

Histologische Untersuchung. Am Pylorus leichte Hyperämie der Schleimhaut mit geringer Vermehrung des interstitiellen Gewebes. Die Pylorusdrüsen zeigen eine Zellproliferation, an einigen Stellen sind sie erweitert. Hyperämie auch an den übrigen Häuten. In den Ganglien des Auerbachschen Plexus ist eine geringe Hyperämie und eine leichte Vermehrung des interstitiellen Gewebes zu bemerken. Viel auffälliger sind dagegen die Veränderungen der Nervenzellen. Sie erscheinen ein wenig spärlich, als wenn ein Teil von ihnen zerstört worden und so verschwunden wäre. Die übriggebliebenen sind fast alle blaß gefärbt, aufgebläht, ganz unregelmäßig konturiert, einige kernlos.

Am Fundus sieht man Hyperämie und geringe interstitielle Wuche-

rung in der Mucosa. In den Nervenknoten sind dieselben Veränderungen zu beobachten wie am Pylorus, vielleicht ein bischen weniger ausgeprägt; an der Cardia ist dasselbe, aber in noch schwächerem Grade, zu finden.

Fall 5. Ein Hund von 4,050 kg Gewicht erhält 37 Tage lang 10 bis 15 ccm 50 %igen Äthylalkohol mit ½ bis 3 ccm Amylalkohol, ferner 60 Tage 15 bis 20 ccm 60 bis 80 %igen Äthylalkohol mit 3 bis 5 ccm Amylalkohol.

Der Hund lebte 3 Monate und 7 Tage, dann starb er im Zustande des Marasmus (Gewicht 3,2 kg).

Die Sektion, vier Stunden später ausgeführt, ließ sehen: Magen leer und hyperämisch, besonders am Fundus, in der Mucosa der regio pylorica kleine hämorrhagische Herde.

Histologische Untersuchung. Am Pylorus: Scheimhaut hyperämisch, an einer Stelle sieht man einen hämorrhagischen Herd, der die ganze Dicke der Schleimhaut einnimmt. Das interstitielle Gewebe ist deutlich vermehrt. Die Pylorusdrüsen weisen zum Teil Zellwucherungen, zum Teil Zellschwund und Nekrose auf.

Das Bindegewebe an der Membrana propria hat ein hyalines Aussehen angenommen. Die Muscularis mucosae ist hypertrophisch, zum Teil ist daran eine Neubildung interstitiellen Gewebes schuld, das an einzelnen Stellen ein hyalines Aussehen angenommen hat.

In der Submucosa und in den übrigen Häuten ist keine irgendwie nennenswerte Hyperämie vorhanden. In der Submucosa ist besonders um die Gefäße herum eine leichte kleinzellige Infiltration zu beachten.

Zwischen den Muskelfasern in der eigentlichen Muscularis sieht man Bündel von Bindegewebsfasern im Zustande hyaliner Degeneration.

In einigen Ganglien des Auerbachschen Plexus bemerkt man eine ziemlich starke Hyperämie, dabei ist das den Knoten umgebende Bindegewebe stärker ausgebildet und von hyalinem Aussehen, ebenso wie die Bindegewebssepten, die von der Kapsel in das Innere des Knotens gehen. Deutlich wahrzunehmen ist eine Vermehrung der Bindegewebselemente, welche in einigen Knoten wenig ausgesprochen, in anderen viel höhere Grade erreicht. Dabei ist dann der ganze Knoten wie von einem Wall umgeben, der aus Bindegewebselementen und kleinen Rundzellen zusammengesetzt ist. Auch die Nervenzellen bleiben nicht intakt: neben einigen von normalem Aussehen sieht man andere, welche alle Stadien des Zelltodes aufweisen: Chromatolysis, Vacuolenbildung, Atrophie des Protoplasmas, Deformation und Schwund des Kerns, Verschmelzung einiger Zellgruppen (vgl. Fig. II, Taf. V).

Am Fundus ergeben sich dieselben Resultate wie am Pylorus, vielleicht eine etwas stärkere Hyperämie der Ganglien.

Die Cardiagegend wurde nicht untersucht.

Fall 6. Hündin von 3,5 kg Gewicht erhält dieselben Alkoholmengen wie der Hund in Fall 5. 12 Tage lang wurde im Anschluß an einen

Partus die Darreichung ausgesetzt. Das Tier lebte 3 Monate 20 Tage. magerte stark ab und wog beim Todeseintritt nur noch 2,5 kg.

Bei der zwei Stunden darauf vorgenommenen Sektion fand sich der Magen leer und stark injiciert, von rotbräunlicher Färbung. Die Mucosa war mit Schleim bedeckt. Auch die übrigen Abdominalorgane waren stark hyperämisch.

Histologische Untersuchung. Am Pylorus ist die Mucosa stark mitgenommen, die Drüsenschicht ist an der nach dem Lumen zu gelegenen Seite von nekrotischem Aussehen. Bemerkenswert ist eine Wucherung des interstitiellen Gewebes. Die Drüsenzellen sind zum Teil abgestoßen. zum Teil in Wucherung begriffen.

Die Grundmembran der Mucosa ist verdickt und zeigt die Merkmale einer beginnenden hyalinen Entartung. Die Muscularis mucosae ist hypertrophisch oder vielmehr scheinbar hypertrophisch, weil die Entwicklung interstitiellen Bindegewebes hauptsächlich an der Verdickung schuld ist.

In der Submucosa bemerkt man eine geringe Hyperämie, Sklerose und beginnende hyaline Degeneration einzelner Bindegewebsbündel, ebenso kleinzellige Infiltration besonders um die Gefäße.

An den Muskelhäuten leichte Hyperämie, auch hier sieht man zwischen den Muskelfasern Bindegewebszüge von hyalinem Aussehen.

Viel wichtiger sind die Veränderungen der Ganglien des Auerbachschen Plexus. Sie sind meist von stark erweiterten Kapillaren umgeben. auch die in die Knoten hineinziehenden Kapillaren sind erweitert; einige Knoten sind von einem derben Bindegewebsring umgeben, auch im Innern der Knoten breitet sich das Bindegewebe aus, nimmt einen beträchtlichen Raum derselben ein. Die Zahl der Nervenzellen ist in diesen Knoten deutlich vermindert, so daß man nicht mehr als drei oder vier erkennen kann, während ihre Zahl in normalen Knoten gleicher Größe viel höher ist.

An einigen Stellen sieht man Kapseln, die gar keine nervösen Elemente enthalten, sondern nur viele Bindegewebszellen und einige kleinzellige ausgewanderte Zellen, in einer solchen Kapsel kann man kaum die Fortsätze einer Nervenzelle erkennen (vgl. Fig. III, Taf. V).

Von den übriggebliebenen Nervenzellen erscheint ein kleiner Teil normal; dagegen stecken die meisten in stark erweiterten Kapseln, sie erscheinen atrophisch, von unregelmäßiger Form, zerfasert.

Am Fundus ließen sich dieselben Beobachtungen machen wie am Pylorus.

An der Cardia waren die Veränderungen ein bischen weniger ausgesprochen.

Es folgen nun die beim Menschen gemachten Beobachtungen:

Fall 1. Pietro F., 42jähriger Bauer. am 16. Januar ins Siechenhaus aufgenommen, starb dort am 22. Februar 1904. Er hatte ein Jahr vorher ein Trauma in der Lebergegend erlitten und zeigte alle Symptome einer Pylorusgeschwulst.

Die Sektion (Dr. Fabozzi) ergab kurz folgendes: Etwa 1 Liter serösblutiger Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Leber groß, mit vielen metastatischen Knoten, besonders reichlich sitzen dieselben im linken Lappen. Gallenwege frei. Magen erweitert. In der Regio pylorica befindet sich eine ulcerierte 5frankenstückgroße Geschwulstmasse.

Der Pankreaskopf zeigt ebenfalls einen Geschwulstknoten, auch die Mesenterialdrüsen sind metastatisch erkrankt. In beiden Pleurahöhlen geringe Mengen serös-blutiger Flüssigkeit. An den übrigen Organen nichts von Bedeutung.

Histologische Untersuchung des Magens. Am Pylorus: Schleimhaut stark verdickt und von epithelialen Zellen infiltriert, auch das Bindegewebe ist beträchtlich vermehrt. Die Neubildung ist an vielen Stellen ulceriert.

In der Submucosa findet man mehrere Epithelzapfen, ebenso auch zwischen den Muskelbündeln. Epitheliale Zellen finden sich endlich auch in den an der Serosa zunächst liegenden Häuten, wenn auch in sehr spärlicher Menge. Neben dieser Epithelzellenverteilung kann man an einzelnen Stellen, besonders deutlich um die Gefäße herum sowie außen an den Epithelzellen Haufen von Rundzellen beobachten.

Die Ganglien sind dagegen spärlich. Die wenigen übrigen lassen eine starke Erweiterung der Zellkapseln erkennen; die Nervenzellen selbst sind teils wohlerhalten, teils verändert und zwar mehr oder weniger stark (Protoplasma stark pigmentiert und atrophisch, mit Vacuolenbildung oder zerfasert, Kernschwund usw.). Einige Kapseln sind leer oder zeigen nur spärliche und abgeblaßte Protoplasmareste.

Fall 2. Vincenz Tr., 48 jähriger Kaufmann. Starker Trinker in Wein und Likören, die Krankheit bestand seit etwa zwei Jahren, hatte mit Magenschmerzen begonnen, die sich nach jeder Mahlzeit steigerten und nach dem Erbrechen nachließen. Seit vier Monaten profuser blutiger Stuhlgang, ganz zuletzt auch noch blutiges Erbrechen. Er starb am 3. März 1904 im Siechenhaus. Bei der Sektion (Dr. Fabozzi) fand sich:

Beim Öffnen der Bauchhöhle entleert sich 1 Liter einer fibrinöseitrigen Flüssigkeit. Die Darmschlingen sind miteinander verklebt, das große Netz ist getrübt. Der Magen ist vergrößert, am Peritonaeum Metastasen von gallertigem Aussehen. In der Pylorusgegend am Beginn des Duodenums liegt ein 2pfennigstückgroßes Geschwür. In den Lungenspitzen tuberkulöse Veränderungen. In den übrigen Organen nichts Besonderes.

Der Kranke war an septischer Peritonitis gestorben infolge Perforation einer ulcerierten Neubildung in der Pylorus-Duodenum-Gegend.

Histologische Untersuchung des Magens. Pylorus: Schleimhaut stark verdickt und von epithelialen Elementen durchsetzt, die sich durch alle Häute der Magenwand hindurch in die Tiefe erstrecken. Um die Epithelnester herum findet sich hier keine starke Bindegewebsneubildung.

Die Ganglien des Meissnerschen Plexus scheinen aus mehr oder weniger stark veränderten Nervenzellen zu bestehen (Atrophie, Vacuolenbildung, Kernschwund). Nur wenige derselben lassen eine bemerkenswerte Neubildung von Bindegewebe erkennen.

In den Ganglien des Auerbachschen Plexus sind die Veränderungen der Nervenzellen gleichfalls deutlich. Von einigen derselben sind nur spärliche Reste übrig geblieben, die jedesmal von einer Neubildung bindegewebiger Elemente umgeben sind.

Am Fundus sieht man in der Schleimhaut eine chronische interstitielle zur Atrophie führende Gastritis (Zerstörung der Drüsen, Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes, Glattwerden der Schleimhaut).

Die chronische interstitielle Entzündung ist auch in der Submucosa deutlich zu erkennen, weniger gut in den Muskelhäuten, ziemlich auffällig dagegen in den Knoten des Auerbachschen Plexus.

Fall 3. Saveria C., 44jährige Bäuerin.

Begann im letzten Jahre über Übelkeit, Appetitlosigkeit und Gefühl der Schwere am Magen zu klagen. Nach einigen Monaten trat Erbrechen auf, und zwar nach jeder Mahlzeit. Im Erbrochenen war Schleim, bald erschien auch Blut darin. Seit 3 Monaten waren die Beschwerden äußerst heftig, es traten lanzinierende Magenschmerzen hinzu, welche oft auch nach Morphium nicht verschwanden, der Verfall wurde sichtlich stärker. In solchem Zustand kam sie in die Klinik, hier konnte man oft die kaffeesatzähnlichen, charakteristisch gefärbten erbrochenen Massen beobachten. Beim Palpieren fand man einen hühnereigroßen Tumor im Zusammenhang mit dem Pylorus.

Die Kranke, die stets von Erbrechen gequält wurde und noch mehr von epigastrischen Schmerzen, lebte nur noch einige Tage und starb am 28. Mai 1904.

Bei der Sektion (Prof. Dr. Pianese) fand sich:

Pachymeningitis chronica fibrosa. Volumenszunahme, Verhärtung und Hyperämie der Glandula pituitaria. Gallertkropf. Am Thorax nichts Besonderes. In der Bauchhöhle Spuren chronischer Peritonitis. Leber vergrößert und von metastatischen Geschwulstknoten durchsetzt.

Magen erweitert, Pylorusgegend infiltriert und verdickt infolge der Anwesenheit eines scirrhösen Krebses. Schleimhaut anscheinend nirgends ulceriert, der Pylorusring ist zusammengezogen, so daß kaum die Spitze des kleinen Fingers hindurchgelangen kann. Magenschleimhaut infolge chronischen Katarrhs stark verdickt, auch die übrigen Häute der Magenwand verdickt. Milz vergrößert. In den Nieren fettige Degeneration, Zeichen von chronischer interstitieller und parenchymatöser Entzündung.

In der linken Nebenniere Geschwulstmetastasen; ebenso im großen Netz und in den Mesenterialdrüsen.

Histologische Untersuchung des Magens. Pylorus: Die Schleimhaut ist reichlich von epithelialen Elementen durchsetzt, die sich auch bis in die Submucosa in die Tiefe erstrecken; dort findet sich auch

eine deutliche Bindegewebsneubildung. Die Muskelschichten sind durch derbe Bindegewebsbündel und Epithelzapfen in mehr oder weniger große Abschnitte geteilt, ein großer Teil der Muskulatur ist zugrunde gegangen. In allen Häuten läßt sich eine stark entzündliche Reaktion erkennen.

Einige Ganglien des Plexus myentericus scheinen verschont zu sein, andere dagegen in den Entzündungsprozeß einbezogen. Man kann wirklich manchmal Kapseln finden, in denen man eine starke Proliferation bindegewebiger Elemente erkennt und in denen kaum eine Spur von Nervenzellen zurückgeblieben ist. Andere Kapseln sind leer von Nervenzellen und gefüllt mit Bindegewebs- und lymphoiden Zellen. In manchen Stellen umgibt und umschnürt die epitheliale und Bindegewebswucherung das Ganglion wie ein Ring. In einigen Präparaten sieht man an den Stellen, wo die nervösen Ganglien sich finden müßten, alles von Neubildung ausgefüllt, so daß man sich leicht vorstellen kann, daß hier die Ganglien zugrunde gegangen sind.

Die Nervenzellen der Ganglien zeigen hier und da die gewöhnlichen Veränderungen (Atrophie, Chromatolysis usw.).

Man kann in der Submucosa einige wenige Ganglien des Plexus entericus finden, von denen einige, aus einer Zelle bestehend, wohlerhalten scheinen, während andere die gewöhnlichen parenchymatösen und interstitiellen Veränderungen erkennen lassen.

Am Fundus und in der Cardiagegend ist eine starke, interstitielle Gastritis vorhanden mit großer Zerstörung drüsiger Elemente. Einzelne Epithelnester sieht man zerstreut in allen Häuten. Auch die übrigen Schichten, besonders auch die intermuskulären Bindegewebsräume, zeigen Zeichen chronischer Entzündung, von der die nervösen Ganglien ebenfalls befallen sind, sie lassen in der Tat eine bemerkenswerte Vermehrung der bindegewebigen Elemente erkennen, jedoch ist das hier nicht so stark wie am Pylorus.

Fall 4. Antonio P., 22jähriger Bauer. Starb im Siechenhaus am 7. Mai 1904. Die Sektion (Dr. Fabozzi) ergab:

Rechtsseitige herdweise Pleuritis mit Lungenatelektase an der Basis und diffuser Bronchitis an der Spitze. Bronchopneumonia acuta sinistra. Fettige Degeneration der Leber. Chronische Malariamilz. Embolisch-metastatische Abszesse in beiden Nieren. Am Magen chronischer Stauungskatarrh.

Histologische Untersuchung des Magens. Fundus: Die Schleimhaut zeigt Zeichen chronischer Entzündung mit leichter Vermehrung des Bindegewebes. Sehr deutlich ist die Hyperämie der Mucosa und Submucosa, an letzterer sieht man keine deutlichen Entzündungszeichen; dasselbe gilt von den Muskelhäuten. Chronische Entzündungsherde finden sich dagegen in den intermukulären Bindegewebssepten, besonders in denen, welche die Längs- von der Ringmuskulatur trennen. Die Gefäße und Nerven, welche dieses Gewebe durchsetzen, sind in den Entzündungsprozeß mit einbezogen. So zeigen die Ganglien des Plexus myentericus eine deutliche Bindegewebsvermehrung, hier und da sieht man auch einig

ausgewanderte Rundzellen. Die Nervenzellen, umgeben und durchsetzt von Bindegewebselementen, scheinen an einigen Stellen stark mitgenommen zu sein, atrophisch, fast verschwunden (vergl. Fig. 4, Taf. V).

Am Pylorus die gleichen Veränderungen wie am Fundus, aber etwas weniger ausgesprochen.

Fall 5. Rocco C., 43jähriger Bauer.

Hat an Malaria gelitten, starker Trinker (Wein und Liköre), auch leidenschaftlicher Raucher. Keine Syphilis. Vor 1½ Jahren begannen epigastrische Schmerzen aufzutreten mit einem Gefühl der Schwere, die Heftigkeit der Beschwerden nahm allmählich zu, nach den Mahlzeiten Exacerbationen. Die Magenschmerzen erreichten einen solchen Grad, daß der Kranke zur Linderung sich absichtlich übergab. In den letzten Monaten nahm die Verschlimmerung stetig zu, das Erbrechen trat täglich auf. Ins Siechenhaus aufgenommen, starb er dort im Mai 1904.

Die Autopsie ergab (Dr. Fabozzi): Magen sehr stark dilatiert, so daß er fast die ganze Bauchhöhle ausfüllt, nach unten reicht er bis vier Querfinger breit oberhalb der Symphyse hinab. Linker Leberlappen vergrößert, mit dem Pylorus fest verwachsen. Hypertrophie des stenosierten Pylorus; chronischer Magenkatarrh. Keine Geschwüre oder Narben am Pylorus, ebensowenig in den andern Abschnitten des Magens.

Milz vergrößert mit den Zeichen der chronischen Malaria-Entzündung.

Histologische Untersuchung des Magens. Pylorus: Die Schleimhaut zeigt deutliche Merkmale der chronischen interstitiellen Entzündung; an einzelnen Stellen ist sie ganz atrophisch. Muscularis mucosae hypertrophisch. Submucosa wenig ausgebildet, an einigen Stellen auf eine schmale Linie reduziert; auch sie zeigt deutliche Zeichen chronischer Entzündung, besonders um die Gefäße herum. Die Muscularis ist in allen ihren Lagen stark hypertrophisch; auch die Serosa ist infolge chronischer Entzündung stark verdickt. In den Muskelhäuten ist der Entzündungsprozeß leicht angedeutet, besonders an den Gefäßen.

Die Ganglien sind sehr spärlich. Diejenigen, die man auffinden kann, haben nur eine ganz geringe Zahl von Nervenzellen, sowohl die der Submucosa wie auch die intermuskulären; sie befinden sich im Zustande eines chronischen interstitiellen Entzündungsprozesses. Besonders stark vorgeschritten sind die Veränderungen an den Ganglien des Plexus Meissneri (vergl. Fig. 5, Taf. V), an denen man einen dichten Haufen von Bindegewebszellen und Rundzellen sehen kann, welche einen Wall um das Ganglion bilden, auch zwischen die Nervenzellen eindringen. Diese sind zum Teil wohlerhalten, zum Teil zeigen sie die gewöhnlichen Zellveränderungen.

Am Fundus sieht man die Schleimhaut im Zustande eines chronischen interstitiellen Entzündungsprozesses mit Zerstörung der drüsigen Teile, es scheinen jedoch die Epithelzellen ein wenig besser erhalten zu sein als die Gerüstzellen. In der Submucosa sind die Merkmale der chronischen Entzündung weniger ausgesprochen als am Pylorus; ebenso auch an den übrigen Häuten. Die Muskelschichten sind nicht hypertrophisch.

An den Ganglien des Plexus Meissneri und Auerbachii sehr deutliche Zeichen chronischer interstitieller und parenchymatöser Entzündung.

In der Cardiagegend sind die Veränderungen mit denen am Fundus identisch.

Fall 6. Felix M., 40jähriger Bauer.

Wurde ins Siechenhaus aufgenommen mit deutlichen Zeichen einer Pleuratuberkulose; starb dort 2 Monate später im Mai 1904. Während des Lebens bestanden auch deutliche Anzeichen eines chronischen Magenkatarrhs.

Bei der Sektion fand sich: sero-fibrinöse tuberkulöse Pleuritis links. Miliartuberkulose beider Lungen und Nieren, kleine Echincoccusblasen im rechten Leberlappen. Chronische Gastritis mucosa.

Histologische Untersuchung des Magens. Fundus: Schleimhaut im Zustande eines chronischen Entzündungsprozesses von geringer Intensität, in der Submucosa leichte Hyperämie, man kann einige kleine Ganglien des Meissnerschen Plexus auffinden im Zustande einer deutlichen interstitiellen Entzündung.

An den Muskelhäuten nichts Besonderes. Die Ganglien des Auerbachschen Plexus zeigen die Merkmale einer chronischen Entzündung hohen Grades (starke Vermehrung von Spindel- und Rundzellen). Am Pylorus: in der Mucosa hochgradige interstitielle chronische Entzündung. Hyperämie der Submucosa. Muscularis ohne Besonderheiten. An den Ganglien des Meissnerschen und Auerbachschen Plexus Vermehrung der Bindegewebszellen; die Ganglien erscheinen jedoch frei vom Entzündungsprozeß. Eine leichte Hyperämie bemerkt man auch an den Kapillaren der Ganglien. Die Nervenzellen sind großenteils wohlerhalten; aber hier und da finden sich unter ihnen einige, welche die gewöhnlichen Veränderungen zeigen: Atrophie, Vacuolenbildung, Kernschwund. An den Ganglien herrschen die interstitiellen Veränderungen vor.

Fall 7. Michelangelo T., 42jähriger Bauer.

Wurde ins Siechenhaus mit schweren Störungen seitens der Harnorgane aufgenommen, die auf ein Blasenkarzinom zurückgeführt wurden Früher hatte er auch Syphilis gehabt, jetzt zeigt er beginnenden Ascites, die damit zusammenhängenden gastrischen Störungen waren, wie gewöhnlich, auch vorhanden.

Bei der Sektion (Dr. Fabozzi) fand sich: Karzinom der Blase mit Cystitis und Prostatitis purulenta. Atrophische Lebercirrhose syphilitischer Natur mit leichtem Ascites. Gastritis chronica. Amyloiddegeneration der Nieren und Milz. Epididymitis syphilitica.

Histologische Untersuchung des Magens. Fundus: Leichte chronische interstitielle Entzündung der Schleimhaut. In den übrigen Häuten nichts Besonderes. Die Ganglien lassen eine stärkere Proliferation bindegewebiger Elemente erkennen, welche die Nervenzellen in der Tat zu verdecken scheinen. Wo sie aber sichtbar sind, weisen sie deutliche

Spuren der gewöhnlichen Zellveränderungen auf: Atrophie, Vacuolenbildung, Zerstörung der Zelle.

Am Pylorus und an der Cardia ist fast ganz dasselbe zu finden gewesen.

Fassen wir kurz die Ergebnisse unserer Untersuchungen zusammen:

Wir haben mit Alkohol hervorgerufen eine Gastritis acutissima bei Hund I und II (verlief in 2 und 5 Tagen), eine Gastritis acuta bei Hund III und IV (15 bezw. 20 Tage), eine Gastritis subacuta bei Hund V und VI (3 Monate 7 Tage bezw. 3 Monate 20 Tage). Außerdem war bei Hund I eine sehr hochgradige Hyperämie, welche alle Häute des Magens und die sympathischen Ganglien betraf, zu beobachten, sowie Zellveränderungen, die sich nur auf eine bestimmte Zahl von Nervenzellen erstreckten.

Bei Hund II war die Hyperämie aller Häute und der Ganglien ebenfalls vorhanden, aber nicht so ausgesprochen wie im vorigen Fall; ferner war eine ganz geringe beginnende Vermehrung der Bindegewebszellen im Innern der Ganglien zu bemerken. Endlich waren die Veränderungen an den Nervenzellen stärker als im vorigen Fall.

Bei Hund III betraf die Hyperämie die Mucosa und Submucosa, weniger deutlich war sie an den anderen Häuten. Schon war eine geringe Vermehrung der Bindegewebszellen sowohl in der Schleimhaut wie auch an den Ganglien wahrzunehmen; es erschienen auch schon kleine Herde rundzelliger Infiltration um die Kapillaren herum. Deutlich traten die Veränderungen der Nervenzellen hervor.

Bei Hund IV war die Hyperämie in der Mucosa und den übrigen Häuten geringgradig, ebenso an den Ganglien, wo neben einer leichten Proliferation des interstitiellen Gewebes (auch in der Mucosa wahrzunehmen) ausgedehnte und tiefgreifende Veränderungen der Nervenzellen vorhanden waren.

Bei Hund V und VI waren die Veränderungen in überraschender Weise einander ähnlich und bestanden in folgendem: leichte Hyperämie der Mucosa mit hämorrhagischer Infarcierung, deutliche Vermehrung des interstitiellen Gewebes (bei Hund VI stärker), Abblätterung und Nekrose oder Pro-

liferation der Magendrüsen, Verdickung und hyalines Aussehen der Basalmembran, Pseudohypertrophie der Muscularis mucosae (besonders bei Hund VI).

In der Submucosa und in den übrigen Häuten bestand keine nennenswerte Hyperämie, man fand dort nur eine Verdichtung des Bindegewebes, eine geringe kleinzellige Infiltration, besonders um die Gefäße herum, bei Hund VI bestand auch noch eine beginnende hyaline Degeneration des Bindegewebes. Zwischen den Bündeln der Tunica muscularis fanden sich Streifen von Bindegewebe im Zustande hyaliner Degeneration. An den Ganglien bemerkte man eine bald stärkere, bald schwächere Hyperämie, Verdichtung und endlich auch beginnende hyaline Degeneration des Bindegewebes, welches die Ganglien umgibt, ebenso desjenigen, das in sie eindringt. Starke Proliferation von Bindegewebszellen und geringe kleinzellige Infiltration. Deutliche Veränderungen an den Nervenzellen.

Fassen wir nun die Beobachtungen zusammen, die wir am Menschen gemacht haben, so ergibt sich folgendes:

In den ersten drei Fällen handelte es sich um einen Pyloruskrebs (in Fall 2 war er gallertig). In diesen Fällen mußte man unterscheiden zwischen den Veränderungen, die sich am Sitze der Geschwulst fanden, und denjenigen, die sich in Bezirken der Magenwand fanden, wo die Ausbreitung der Geschwulst nicht mehr hinkam.

Am Sitze der Geschwulst durchdrangen die Zellen der Neubildung nicht nur die Mucosa, sondern sandten auch in die anderen Häute Zapfen hinab. Um diese fand sich eine Bindegewebswucherung, wenig ausgesprochen in Fall 2, mehr in den beiden andern Fällen und besonders im dritten. Die Ganglien waren an einigen Stellen mit in den Neubildungs- und Entzündungsprozeß hineingezogen, so daß man mit Recht annehmen konnte, daß sie an solchen Stellen zerstört sein mußten. An anderen Stellen zeigten sie, auch wenn sie nicht von Epithelzapfen umgeben waren, eine deutliche interstitielle Proliferation und ziemlich ausgedehnte Nervenzellenveränderungen.

Interstitielle und parenchymatöse Veränderungen der Ganglien waren ebenfalls zu sehen an den Stellen der Magenwand,

wo der Tumor nicht hinkam und wo nur die Zeichen einer chronischen Gastritis mucosa bestanden.

Die andern vier Fälle sind Fälle von chronischer Gastritis mit verschiedener Ätiologie. Von besonderer Wichtigkeit ist der Fall 5, wo man trotz der spärlichen anamnestischen Notizen, die man erlangen konnte, annehmen darf, daß zuerst eine Hyperchloridie bestand, dann Magensaftfluß und Magenerweiterung mit Pylorusstenose infolge Hypertrophie seiner Wandungen und Entzündung seiner Umgebung: ein Fall fast übereinstimmend mit einem im letzten Jahre von d'Amato beschriebenen.

Erwähnenswert ist auch Fall 7, wo das ätiologische Moment der chronischen Gastritis in der Lebercirrhose auf syphilitischem Boden lag.

Die Ganglien zeigten in allen vier Fällen die Merkmale einer chronischen interstitiellen und parenchymatösen Entzündung.

Auch ist noch zu bemerken, daß in drei Fällen (4, 6 und 7) die entzündlichen Veränderungen der Magenwand scharf auf die Mucosa begrenzt blieben, weder die Submucosa, noch die Muskelhäute noch die Serosa zeigten Spuren von Entzündung, nichtsdestoweniger zeigten die Ganglien beider Plexus die oben beschriebenen entzündlichen Veränderungen.

Schließlich glauben wir noch hervorheben zu müssen: die Ganglien am Pylorus in Fall 5 waren zwischen den hypertrophischen Muskelhäuten außerordentlich selten.

---

Dies sind in kurzem die Veränderungen, die bei der mikroskopischen Untersuchung an den Ganglien gefunden werden konnten, beim Hund und beim Menschen. Im Anschluß daran seien uns einige kurze Betrachtungen gestattet.

Eine wichtige Tatsache, die hervorgehoben zu werden verdient, ist die, daß stets, sowohl bei den Experimenten wie auch bei den natürlichen Magenkrankheiten des Menschen, bei den akuten wie bei den chronischen, die Ganglien Veränderungen aufwiesen. Es ist dies eine Beobachtung von uns, die sich vollständig deckt mit denen, die von andern Forschern bei Darmkrankheiten an den Ganglien des Darmplexus beobachtet sind (vor allem von Bonome und Ravenna).

Die Ganglien des Digestionstractus verändern sich aber nicht nur bei allgemeinen Infektionskrankheiten, bei denen der Giftstoff ins Blut gelangt und mehr oder weniger alle Gewebe angreift (Diphtherie, Typhus, Tuberkulose, Colibazilleninfektion usw.), sondern auch bei den auf die Verdauungswege beschränkten Krankheiten, bei denen die Affektion auf diesen oder jenen Teil dieses Weges streng begrenzt bleibt.

Auch die Natur unserer Beobachtungen deckt sich vollständig mit der von anderen Forschern gemachten, die oben erwähnt sind; besonders bei den eigens den Darm betreffenden Veränderungen; sie sind vorzugsweise parenchymatöser Natur und auf die Gefäße beschränkt bei akuten Krankheiten, parenchymatöser und interstitieller Art bei chronischen Affektionen.

Man könnte nun wohl einwenden, die beim Menschen an den Ganglien gemachten Beobachtungen hätten keine Bedeutung, es wären kadaveröse Erscheinungen. Es gehörte sicherlich eine starke Naivität dazu, wollte man alle Veränderungen, die man an den Ganglien des Menschenmagens findet, als pathologische beschreiben; wir glauben jedoch von jedem Irrtum frei zu sein, weil wir erstens stets den Zustand der Ganglien uns gewärtig hielten, die von solchen Fällen stammten, bei denen der Magen normal war, und zweitens nur das als Veränderungen beschrieben, was heutzutage von allen Forschern sicher für pathologisch gehalten wird.

Welches ist nun die Bedeutung der Veränderungen, die wir beschrieben haben? Man könnte denken, daß die Ganglien von dem entzündlichen Prozeß, der die ganze Magenwand befällt, mit betroffen werden. Diese Annahme ist nur in Fällen von Magenkarzinom aufrecht zu erhalten, bei denen das neugebildete Gewebe bis zu den tiefsten Schichten der Wand vordringt, auch bei Entzündung des Pylorus und des umliegenden Gewebes läßt sie sich halten, wenn die Zeichen der chronischen Entzündung mehr oder weniger deutlich an allen Häuten am Pylorus erkannt werden können. Aber man findet auch in diesen Fällen, wenn man daran geht, die Magenwand an Stellen zu untersuchen, die vom Sitz des Tumors und vom Pylorus weit entfernt sind, an denen sich nur die Zeichen einer ein-

fachen chronisch-reaktiven Gastritis finden, daß die Ganglien nicht frei vom chronischen Entzündungsprozeß sind.

Bei allen Gastritiden aber ist der Entzündungsprozeß, wenn sie nicht gerade außergewöhnlich stark oder ungewöhnlich andauernd sind, auf die Mucosa des Magens beschränkt. selten nimmt auch die Submucosa daran teil und geradezu eine Ausnahme ist es, wenn auch noch die Muskelhäute betroffen sind. Das konnte in einem guten Teil unserer Fälle beobachtet werden, wo man die Submucosa und die Muscularis von entzündlichen Veränderungen frei fand, nichtsdestoweniger zeigten dann die Ganglien deutliche Zeichen chronischer interstitieller Entzündung.

Eine ähnliche Beobachtung machte auch Ravenna am Darm: es entging ihm nicht, daß den Veränderungen des Auerbachschen Plexus nicht die Alterationen der Muskelhäute entsprachen, welche sich dem Entzündungsprozeß gegenüber sehr resistent verhielten.

Wie ist nun der Vorgang bei diesen Ganglienveränderungen? in welcher Beziehung stehen sie zu den Darmkrankheiten?

Meier fand in Fällen von experimenteller Bleivergiftung, die er untersuchte, daß die Störungen in den Nervenplexus des Darmes von den Veränderungen der Mucosa unabhängig waren; er bemerkte ferner, daß es nicht ganz sicher war, an welcher Stelle der Darmwand die Einwirkung des Bleies zuerst erfolgte. aber das war zweifellos deutlich, daß das Blei, einmal ins Blut gelangt, mit allen Schichten der Darmwand in Berührung treten und sie schädigen konnte.

Schwieriger zu beantworten war die Frage, die sich Blaschko und Sasaki stellten, sie beobachteten eine Atrophie der Darmplexus in Fällen von Darmatrophie, die in den Fällen Sasakis mit perniziöser Anämie verbunden war. War die Atrophie und Degeneration der Plexus die Ursache oder nur eine Begleitungserscheinung der Darmatrophie?

Blaschko und Sasaki untersuchten sorgfältig zahlreiche Fälle von seniler und marantischer Darmatrophie (bei Karzinom usw.) und sahen, daß sich in all diesen Fällen keine entsprechenden Veränderungen der Nervenplexus fanden; daher schlossen sie übereinstimmend, daß die allgemeine Atrophie

nicht notwendig die Atrophie der Nervenplexus am Darm im Gefolge hat. Beide neigten der Ansicht zu, daß die Veränderungen der Plexus das Primäre wäre und die perniciöse Anämie der sekundäre Ausdruck derselben.

Endlich beobachtete Ravenna, daß in Fällen von experimenteller Darmentzündung der Meissnersche Plexus, derjenige, welcher der Mucosa am nächsten liegt, stärker verändert war als der Auerbachsche, während bei spontaner Enteritis gerade das Umgekehrte der Fall war, d. h. der von der Mucosa weiter abliegende Plexus war stärker alteriert.

Wenn wir uns die Ergebnisse unserer Untersuchungen vorhalten, so können wir sagen, daß der Alkohol bei den Experimenten eine mehr oder weniger schwere Reizwirkung auf alle Häute der Magenwand ausübt. Bei der akuten Gastritis waren die Hyperämie und die andern Zeichen der akuten Entzündung an allen Häuten deutlich, und bei der chronischen Gastritis konnte man in gleicher Weise wahrnehmen, wie der Alkohol auf alle Häute verhärtend wirkte. Andrerseits kann aber nicht geleugnet werden, daß der Ausdruck der schädlichen Alkoholwirkung nicht in gleicher Stärke an den verschiedenen Häuten in Erscheinung trat; das Muskelgewebe war z. B. am meisten von allen verschont, während die Mucosa und die Ganglien am meisten geschädigt waren. Diese Resultate scheinen uns, obwohl sie erhalten sind, indem die natürlichen Bedingungen der Alkoholintoxikation zwangsweise verändert wurden, deswegen weil bei den Hunden die Reizungen stärker und schneller herbeigeführt werden, als das in der menschlichen Pathologie gewöhnlich der Fall zu sein pflegt, ganz und gar anwendbar zu sein, um sich von dem Rechenschaft zu geben, was wir beim Menschen eintreten gesehen haben. In der Tat haben wir in verschiedenen der von uns untersuchten Fälle chronischer Gastritis gewöhnlich das gleiche Resultat feststellen können: daß die wichtigeren Veränderungen der Magenwand vorzugsweise die Mucosa und die Ganglien betreffen, auch hier war das Muskelgewebe das am meisten resistente dem Entzündungsprozeß gegenüber.

Man darf daher annehmen, daß auch in der menschlichen Pathologie dieselben schädigenden Ursachen, die bei ihrer

auch auf die nervösen Ganglien erstreckte. Die Nervenzellen dieser Ganglien zeigten zum Teil die bekannten Zellveränderungen (Chromatolysis, Vacuolenbildung, Karyolysis, Atrophie usw.).

Bei der Gastritis acuta alkoholica war die Hyperämie besonders in den Muskelhäuten weniger ausgesprochen; dagegen war schon eine leichte Bindegewebszellenvermehrung in der Mucosa und den Ganglien wahrzunehmen; auch in diesen Fällen zeigten die Nervenzellen deutlich die genannten Veränderungen.

Bei der experimentellen Gastritis subacuta waren die Zeichen der Hyperämie noch weniger deutlich; es überwog bei weitem die Zunahme des interstitiellen Gewebes, die Verdichtung und oft auch hyaline Degeneration des Bindegewebes; Veränderungen, die man an allen Häuten wahrnehmen konnte, besonders aber an den Ganglien, in denen die Proliferation der Bindegewebszellen, die Sklerose des Gewebes (besonders an der Kapsel) sehr auffällig waren. Es fehlten auch hier die gewöhnlichen Veränderungen der Nervenzellen nicht.

Beim Menschen konnten wir beobachten: In Fällen von Pyloruskarzinom durchsetzen die neugebildeten Elemente alle Schichten des Pylorus; an einigen Stellen waren die Ganglien in den neoplastischen entzündlichen Prozeß mit hineingezogen, an anderen schienen sie direkt zerstört zu sein, an noch anderen zeigten sie, auch wenn die Epithelzapfen nicht bis in ihre Umgebung reichten, deutlich eine interstitielle Wucherung und ziemlich starke Veränderungen der Nervenzellen. Ähnliche Veränderungen interstitieller und parenchymatöser Art waren auch an den Stellen der Magenwand an den Ganglien aufzufinden, wo der Tumor gar nicht hinkam und wo nur die Zeichen einer chronischen Gastritis mucosa zu finden waren.

In den Fällen chronischer Gastritis verschiedener Ätiologie (Alkohol, Lebercirrhose auf syphilitischer Basis, Tuberkulose) zeigten die Ganglien des Magens beständig Zeichen einer chronischen interstitiellen und parenchymatösen Entzündung.

Die Läsionen der Ganglien, die bei experimenteller wie bei spontaner Gastritis beobachtet wurden, müssen aufgefaßt werden als Ausdruck einer die Ganglien schädigenden Wirkung der in den Magen eingeführten oder dort gebildeten Substanzen.

Diese Läsionen schienen konstant vorhanden zu sein, des-

wegen ist der Schluß nicht gewagt, daß sie neben den Läsionen der Schleimhaut das anatomische Substrat der Magenentzündungen abgeben.

Wegen der geringen Kenntnis, die wir zurzeit über die pathologische Physiologie der Magenganglien besitzen, ist es schwer zu sagen, welcher Grad von Bedeutung den Veränderungen dieser Ganglien bei der Symptomatologie der verschiedenen Magenkrankheiten zukommt.

## Literatur.

1. Jürgens, Über Atrophia gastro-intestinalis progressiva. Berliner klin. Wochenschr. Nr. 28. 1882.
2. Meier, Experimentelle Studien über Bleivergiftung. Dieses Archiv Bd. 90, 3. 1882.
3. Blaschko, Mitteilung über eine Erkrankung der sympathischen Geflechte der Darmwand. Dieses Archiv Bd. 94, 4. 1883.
4. Sasaki, Über Veränderungen in den nervösen Apparaten der Darmwand bei perniciöser Anämie und bei allgemeiner Atrophie. Dieses Archiv Bd. 94, 2. 1884.
5. Bonome, Sulla patologia dei plessi nervosi dell' intestino. Archivio per le scienze mediche. Vol. XIV, 1890.
6. Müller und Manicatide, Untersuchungen an Nervenzellen magendarmkranker Säuglinge und bei einem Falle halbseitiger Krämpfe nach der Nisslschen Methode. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 36, 1898.
7. Ravenna, Sulla patologia dei plessi nervosi dell' intestino. Archivio per le scienze mediche. Vol. XXV, 1901.
8. Rubinato, Contributo alla patologia dei gangli nervosi del cuore e dello stomaco. Rivista critica di Clin. Med. 1902.
9. d'Amato, Observations cliniques et anatomo-pathologiques sur la gastrosuccorrhée continue et sur la tétanie gastrique. Revue de Médic. Nr. 8—9, 1903.
10. Strauss et Blocq, Études expérimentales sur la cirrhose alcoolique du foie. Archives de Physiologie 1887.
11. Ramon y Cajal, Los ganglios y plexos nerviosos del intestino de los mammiferos. Madrid 1893 et Compt. rend. hebdomad. des séances de la Société de Biologie. T. V, Nr. 39. 1893—94.
12. Dogiel, Zur Frage über die Ganglien der Darmgeflechte bei den Säugetieren. Anatom. Anzeiger 1895.
13. A. Oppel, Lehrbuch der vergleichenden mikroskop. Anatomie der Wirbeltiere. Teil II, S. 463 u. f. Jena. G. Fischer, 1897. In diesem Buche findet man eine Zusammenstellung der Literatur

über die anatomischen Einzelheiten des Baues der sympathischen Ganglien.
14. Openchowski, Zentralblatt f. d. med. Wiss. 1893.
15. Derselbe, Über die Innervation des Magens. Zentralblatt f. Physiol. 1889 und Berliner klin. Wochenschr. S. 577, 1889.
16. Popielski, Über das peripherische Reflexzentrum der Magendrüsen. Zentralblatt f. Physiol. Bd. 16, 1902.

## Erklärung der Abbildungen auf Taf. V.

Fig. 1. Koristka Okular 2, Objektiv 7. Gastritis experimentalis acutissima. Ganglion des Auerbachschen Plexus aus der Regio pylorica. a: stark erweiterte Kapillaren. b: Nervenzelle mit blaß gefärbtem Protoplasma. c: Nervenzelle von Bindegewebszellen durchsetzt. (Färbung Hämatoxylin-Eosin.)

Fig. 2. Koristka Okular 2, Objektiv 7. Gastritis experimentalis chronica. Ganglion des Auerbachschen Plexus aus der Regio pylorica. a: Nervenzelle. b: erweiterte Kapillare. c: gewucherte Bindegewebszellen. d: Muskelfasern der Längsmuskelschicht. (Färbung Hämatoxylin-Eosin.)

Fig. 3. Koristka Okular 2, homog. Immersion $\frac{1}{12}$. Gastritis experimentalis chronica. Ganglion des Auerbachschen Plexus aus der Regio pylorica. aa: Zellenkapseln, in denen nur ein kleiner Rest vom Protoplasma der Nervenzellen und wenige proliferierte Bindegewebszellen übrig geblieben sind. bb: Zellenkapseln, in denen die Nervenzellen verschwunden sind. cc: Nervenzellen mit stark von Vacuolen durchsetztem Protoplasma. (Färbung nach Nissl.)

Fig. 4. Koristka Okular 2, Objektiv 7. Gastritis mucosa chronica. Ganglion des Auerbachschen Plexus aus der Fundusgegend. a: Nervenzelle mit Bindegewebszellen vollgestopft; ihre Kapsel ist stark erweitert. In keiner Nervenzelle kann man den Kern gut erkennen. b: stark gewucherte Bindegewebszellen. (Färbung mit Bizzozeroschem Hämatoxylin.)

Fig. 5. Koristka Okular 2, homog. Immersion $\frac{1}{12}$. Gastritis mucosa chronica. Stenose und Hypertrophie des Pylorus. Ganglion des Meissnerschen Plexus aus der Regio pylorica. a: gewucherte Bindegewebszellen. b: Nervenzelle ohne Kern, von Bindegewebszellen durchsetzt. (Färbung nach Nissl.)

# XIII.

# Ein seltener Fall von spontaner Herzruptur.

(Aus dem Pathologischen Institut
des Krankenhauses im Friedrichshain, Berlin.)
Von
Dr. Carl Hart.

---

Sehen wir von der traumatischen Zerreißung des Herzmuskels ab, so kann man sich heute besonders nach den sorgfältigen Arbeiten Zieglers und Hubers, welche v. Leyden durch vorzügliche klinische Beobachtungen stützte, ganz den Worten v. Jürgensens anschließen: „Zerreißung des Herzens ohne Einwirkung äußerer Gewalt findet sich nur, wenn seine Muskulatur in ihrem Gefüge schwerer geschädigt ist.“ Als solche schwere Schädigungen der Herzmuskulatur kommen wesentlich die Myomalacie und schwielige Myocarditis mit oder ohne aneurysmatische Ausbuchtung der Herzwand, daneben die fettige Entartung des Muskelfleisches in Betracht. In allen diesen Fällen dürfen wir aber auch des zweiten Momentes nicht vergessen, dessen Vorhandensein als gleich unerläßlich für das Zustandekommen der Herzzerreißung zu betrachten ist, nämlich ein gewisser Druck der Blutmasse im Innern des Herzens. Krehl weist hierauf besonders hin. Wir müssen also besonders das Verhältnis der vorhandenen Muskelenergie in Beziehung setzen zu dem Verluste der Widerstandskraft einer bestimmten Stelle der Ventrikelwand. Hieraus resultiert, daß einmal die Schädigung der Herzwand keine diffuse, sondern nur eine partielle sein darf, daß andererseits besondere Blutdrucksteigerungen, wie sie bei Arteriosklerose, Schrumpfniere, Aortenstenose, ja selbst Digitalisgaben vorkommt, eine Ruptur begünstigen.

Wie bekannt, findet sich in den meisten Fällen die Rupturstelle nahe der Spitze des linken Herzens neben dem Septum.

Interessant sind die in ihrer Entstehungsursache von der gewöhnlichen Art abweichenden Fälle.

So sind Fälle beobachtet worden, in denen Ulcerationen auf dem Endo- oder Perikard übergriffen auf die muskulöse

Herzwand und nun dieselbe gewissermaßen durchfraßen und eine Perforation herbeiführten. Ein solcher von den Aortenklappen aus fortgeleiteter Prozeß als Ursache einer Ruptur ist z. B. nach Meyer von Böttger mitgeteilt worden.

Eine gewisse Analogie bietet der von mir selbst im hiesigen Institute secierte Fall, der nunmehr unter Weglassung alles Überflüssigen mitgeteilt sei:

O. Sch., Briefträger, 36 Jahre alt.

Nachdem Patient bereits im Juli d. J. in der Königl. Charité wegen Herzleidens behandelt worden war, suchte er am 1. Oktober das Krankenhaus im Friedrichshain auf in schwerkrankem Zustande. Die Untersuchung ergibt: Herz nach beiden Seiten, vor allem nach links verbreitet. Große Leber, kein Ascites. Beiderseitige Pleuraergüsse. Debilitas cordis, leise Herztöne, systolische Geräusche über dem ganzen Herzen. Hochgradige Anämie, normaler Blutbefund. Im Urin wenig Eiweiß und spärliche hyaline Zylinder.

Temperatur 39°. Continua.

Unaufhörliche Zunahme der Herzschwäche. Nach einer langen Agone erfolgt der Tod am 5. Oktober 3 Uhr nachmittags.

Die von mir am 6. Oktober vormittags ausgeführte Sektion ergab folgenden Herzbefund:

Obwohl die Lungen nur wenig zurücksinken, liegt der Herzbeutel doch mehr als handtellergroß frei; er erscheint stark ausgedehnt und weist eine pralle nicht fluktuierende Konsistenz auf. Bei Eröffnung zeigt sich, daß er vollständig ausgefüllt ist mit schwarzroten geronnenen Blutmassen, welche das Herz allseitig umhüllen und verhältnismäßig fest den Perikardialblättern anhaften. Nach vollständiger Ausschälung aus diesen Blutgerinnseln erscheint das Herz etwa doppelt so groß als die Faust der Leiche, beide Ventrikel sind in gleichem Maße an dieser Vergrößerung beteiligt, daneben besteht eine starke Dilatation des rechten Vorhofes. Nach Eröffnung ergibt sich eine Dilatation beider Ventrikel nebst einer Hypertrophie des linken Ventrikels. Gering entwickeltes subepikardiales Fettgewebe, Dicke der Herzwand am rechten Ventrikel 5 mm, am linken 2,2 cm, starke Hypertrophie der linksseitigen Papillarmuskeln. Das Aortenostium ist derartig stenosiert, daß gerade noch ein Gänsefederkiel passieren kann. Diese hochgradige Stenose ist hervorgerufen durch eine Verwachsung der rechten und linken Klappe vermittelst eines die Stelle der hinteren Klappe einnehmenden haselnußgroßen knorpelharten, knolligen Masse, welche sich seitwärts besonders im rechten und linken Sinus Valsalvae ausbreitend allmählich verliert. Es macht mehr den Eindruck, als sei überhaupt nur eine rechte und linke Klappe vorhanden gewesen an deren hinterer Kommissur der derbe Knollen sich entwickelte, so wenig ist von einer dritten hinteren Klappe zu sehen. In beiden Sinus Valsalvae entspringt je eine Koronararterie mit normal weitem Ostium. Auf der

knolligen Verdickung nun finden sich, wie weiterhin in beiden Sinus Valsalvae, sowie auf der Ventrikelseite der Klappen blumenkohlartige mißfarbene Effloreszenzen bis zu Erbsengröße, welche sich in großer Menge im linken Ventrikel auf die Pars membranacea der Kammerscheidewand fortsetzen. An dieser Stelle befindet sich eine Perforationsöffnung, durch welche die Sonde in den rechten Vorhof geführt werden kann. Hier wölbt sich unmittelbar oberhalb des medialen Tricuspidalzipfels eine walnußgroße Geschwulst vor, auf deren Höhe sich die Öffnung nach dem linken Ventrikel findet; überall von einem zwar dunkelrot durchscheinenden jedoch zarten und spiegelnden Endokard überzogen zeigt sie nur auf der der Tricuspidalklappe zugeneigten Fläche frischere thrombotische Auflagerungen. Man bemerkt nun weiterhin an der Aortenwurzel entsprechend dem rechten Sinus Valsalvae eine Öffnung mit zackig zerrissenen Rändern, durch welche die eingeführte Sonde durch die in den rechten Vorhof hineinragende Geschwulst an der bereits erwähnten Perforationsöffnung in den rechten Vorhof gelangt. Der Weg der Sonde erscheint im rechten Vorhof durch einen von der kugligen Vorwölbung nach aufwärts bis zu der entsprechenden Stelle der Aortenwurzel verlaufenden Wulst gekennzeichnet, über dem das Endokard stellenweise blutig unterlaufen erscheint. Die übrigen Klappen sind sämtlich zart und schlußfähig. Die Muskulatur zeigt braunrote Farbe, nirgends schwielige Stellen; die Koronargefäße ebenso wie die Aorta normal weit, nur in letzterer geringe vereinzelte Intimaverdickungen.

Die Sektionsdiagnose lautete:

Endocarditis maligna valvulae Aortae et parietalis septi pellucidi ventriculorum. Stenosis permagna ostii Aortae. Ruptura cordis interna et externa. Dilatatio ventriculi utriusque et atrii dextri, Hypertrophia ventriculi sinistri cordis. Cyanosis lienis, renum et hepatis. Infarctus lienis. Nephritis parenchymatosa.

Was zunächst die anatomische Seite dieses Falles betrifft, so meine ich, daß er ein äußerst seltenes und interessantes Vorkommnis darstellt, selten einmal durch die Art, in welcher sich das unter hohem Druck stehende Blut des linken Ventrikels einen Ausweg bahnte, selten auch, weil wir doch anerkennen müssen, daß eine vollständig intakte Beschaffenheit der gesamten Herzwand, soweit sie wenigstens die Abgrenzung der Herzhöhlen nach der Perikardhöhle darstellt, vorliegt. Wie wir sehen werden, läßt sich der ganze Vorgang auf die gerade bestehende Beschaffenheit der Pars membranacea der Kammerscheidewand zurückführen. Wir haben es eigentlich mit einer doppelten Herzruptur zu tun, einer inneren und einer äußeren, nämlich einmal der Perforation der Pars membranacea und weiterhin mit dem Durchbruch in die Perikardialhöhle.

Zurzeit mit Studien über die Defekte im oberen Teile des Ventrikelseptums beschäftigt, hat mich die Perforation der Pars membranacea besonders interessiert; sie ist schon mehrfach als eine Folge der an ihr lokalisierten malignen Endokarditis beobachtet worden, und einige Autoren waren daher früher geneigt, die Defekte im Gebiete der Pars membranacea stets als Effekt eines früheren derartigen Durchbruchs aufzufassen, allein wie ich noch an anderer Stelle ausführen werde, sind die alten endokarditischen Verdickungen am Rande der Defekte, welche jene als Beweisstück vorbrachten, viel eher zu erklären aus der Prädisposition der Defektränder für die Lokalisation endokarditischer Prozesse infolge abnormer Bildung von Blutwirbeln, während für die meisten Fälle, in denen wirklich eine Perforation einmal erfolgte, Residuen alter Entzündungen besonders der Aortenklappen uns den Weg zeigen werden, auf dem der endokarditische Prozeß von den Klappen auf die Pars membranacea übergriff. Ich meine, schon die Annahme der Ausheilung eines derartig schweren ulcerösen Prozesses mußte jener Deutung Schwierigkeiten bereiten.

Die Perforation der Pars membranacea erfolgt nun in allen Fällen derart, daß die Öffnung rechts dicht unterhalb des Zusammenstoßes des vorderen und medialen Tricuspidalzipfels oder unter dem vorderen Teile des medialen Zipfels liegt, in manchen Fällen besteht dabei eine aneurysmatische Ausbuchtung der Pars membranacea nach rechts.

Gerade diese letztere aneurysmatische Ausbuchtung hat mich sehr beschäftigt; ich besitze selbst aus der Sammlung des Institutes eine ganze Reihe von Herzen, welche Aneurysmen der Pars membranacea aufweisen, deren Wandung von malignen endokarditischen Effloreszenzen bedeckt und in einzelnen Fällen nach dem rechten Ventrikel in typischer Form perforiert ist. Rokitansky führt die Entstehung dieser Aneurysmen auf die Einwirkung solcher schweren Entzündungsprozesse zurück, allein ich muß gestehen, daß ich wenig geneigt bin, seine Ansicht in vollem Umfange zu teilen, und gerade der vorliegende Fall hat mich in meiner ablehnenden Meinung bestärkt. Warum entstand denn hier kein solches Aneurysma, wo doch die Pars membranacea ziemlich groß, ein ganz enormer links-

seitiger Blutdruck und eine schwere Schädigung der betreffenden Stelle, alles in allem also die denkbar günstigsten Bedingungen vorlagen? Vorkommen mag eine solche Entstehung, die Regel scheint sie mir nicht zu sein. Vielmehr glaube ich, daß auch hier die Blutströmung im bereits ausgebildeten Aneurysma eine nachträgliche Ansiedlung der Krankheitserreger begünstigt, deren zerstörende Wirkung eine weitere Dehnung und schließlich eine Perforation herbeiführen kann. Alle derartigen abnormen Bildungen, Aneurysmen, Klappenabnormitäten, abnorme Kommunikationen einzelner Herzhöhlen, ein offener Ductus Botalli begünstigen in hohem Maße die Ansiedlung von Mikroorganismen, die sonst oft genug unter normalen Verhältnissen keinen festen Fuß fassen können und im Blute selbst abgetötet werden mögen.

Wie aber haben wir uns nun im vorliegenden Falle die so gänzlich von der sonstigen Form abweichende Perforation zu erklären?

Das Septum membranaceum, nach His der Ausläufer des untersten Abschnittes des Septum aorticum besteht nach Thurnam aus einem lockeren Bindegewebe, welches in das der Aorta übergeht und rechts wie links von dem normalen Endokardialblatte überzogen ist. Wie schon v. Krzywicki betont, ist die Pars membranacea nicht nur in ihren Größenverhältnissen, sondern auch in seiner Textur ein äußerst variables Gebilde, seine Dicke schwankt je nachdem das lockere Zwischengewebe stärker oder schwächer entwickelt ist, zuweilen treten auch besonders in höherem Alter Verdickungen der Endokardialblätter auf. Bald sind bei gering entwickeltem Zwischengewebe beide Endokardialblätter miteinander zu einer mehr oder weniger dicken Platte verschmolzen bald durch das reichliche lockere Zwischengewebe nur so lose miteinander verbunden, daß man beide zwischen den Fingern gegeneinander verschieben kann.

Eine derartige reichliche Entwicklung des Zwischengewebes mit loser Aneinanderheftung der beiden Endokardialblätter wird nun auch hier vorliegen, und nachdem das linke Blatt durch ulceröse Prozesse zerstört war, suchte das unter einem durch die hochgradige Aortenstenose aufs höchste gesteigerten Drucke stehende Blut des linken Ventrikels einen Weg in dem lockeren

Zwischengewebe des häutigen Septums. Die muskulöse Grenze sperrte ihm den Weg nach unten und nach seitwärts, nun wühlte es sich nach oben eine Bahn. Das anatomische Präparat zeigt zur Genüge, wie die beiden Endokardialblätter auseinandergedrängt sind, der Sitz der kugligen Vorwölbung im rechten Vorhof macht es wahrscheinlich, daß der Blutstrom sich auch in jenen muskulösen Teil einwühlte, welcher als Hissches Septum intermedium an der hintern Wand der Vorhöfe liegt. Man kann sich in keiner Weise vorstellen, daß der Blutstrom den gleichen Weg gesucht hätte, wenn die beiden Endokardialblätter der Pars membranacea bei geringer Entwicklung des Zwischengewebes fest miteinander verwachsen gewesen wären, vielmehr wäre es in diesem Falle wohl sicher zu einer Perforation in dem rechten Ventrikel gekommen, welche ihrer Form nach sich ganz den als typisch bekannten angeschlossen hätte.

Übrigens hat schon Rokitansky betont, daß es infolge einer intensiveren Entzündung der Pars membranacea auch ohne vorangehende aneurysmatische Ausbuchtung zu einer Destruktion derselben und weiterhin auch zu einer Zerwühlung des Septum atriorum kommen kann; den in den Hohlvenensack hineinprotuberierenden, in seiner Wand aus zerwühltem Fleische des Vorhofseptums und Endokard bestehenden Wulst mit Perforationsöffnung bezeichnet er als rupturiertes „partiales Herzaneurysma akuter Bildung“. Fälle von solchen Durchbrüchen erwähnten schon Peacock, Reinhardt, v. Buhl u. a.

Die so geschaffene Kommunikation nun des linken Ventrikels mit dem rechten Vorhof scheint jedoch den im ersteren herrschenden Blutdrucke kaum entlastet zu haben; das Blut stieß hier wahrscheinlich auf eine gleichfalls bereits unter erhöhtem Drucke stehende Blutsäule infolge der Rückstauung, welche durch die mangelhafte Entleerung des linken Ventrikels im venösen Stromgebiete verursacht war. Einmal in dem lockeren Gewebe suchte es sich daher einen weiteren Ausweg und wühlte sich bis zur Aorta hinauf, wo es endlich zur Berstung der äußeren Wandschichten in den Perikardialsack kam und nun, wie Cohnheim festgestellt, durch allmähliche Kompression der Hohlvenen der Tod des Individuums erfolgte.

Es scheint mir nicht unwert, auf eine anatomische Tatsache hinzuweisen, welche Gelegenheit für einen Vorgang bot, den wir als eine Art Heilung oder besser gesagt Kompensation des bestehenden Herzfehlers hätten auffassen können. Nach den Ausführungen v. Krzywickis liegt etwas über und vor der Pars membranacea der rechte Sinus Valsalvae und sein unterer hinterer Teil bildet einen direkten Übergang in das Septum membranaceum. Denken wir uns nun, der Blutstrom wäre statt nach außen nach innen durchgebrochen, so wäre damit eine Kommunikation zwischen linkem Herzventrikel und Aorta zustande gekommen, welche man ihrer ganzen Art nach etwa dem Aneurysma dissecans der Arterien an die Seite hätte setzen können. Vielleicht hat der im Aortenrohr herrschende Gegendruck einen solchen Einbruch verhindert, vielleicht aber erwies sich auch hier die elastische Media widerstandsfähiger als die bindegewebige Adventitia.

In betreff einer klinischen Besprechung kann ich mich kurz fassen, einmal soll die vorliegende Mitteilung wesentlich anatomischer Natur sein, dann aber liegen zu geringwertige klinische Daten vor, als daß aus ihnen sich auch nur annähernd wichtige Schlüsse ziehen ließen. In Form einer kurzen Epikrise sei etwa folgendes gesagt:

Der Mann erkrankt an einer von neuem aufflackernden malignen Endokarditis, welche anscheinend in schneller Zeit zu einer hochgradigen Aortenstenose führte. Daß diese Stenosenbildung nicht allzu lange zurückliegt, entnehme ich aus der mäßigen in keinem Verhältnis zum Widerstand stehenden Hypertrophie des linken Ventrikels, obwohl keinerlei marantische Erscheinungen eine solche verhindern konnten. Die malignen Effloreszenzen griffen auf die Pars membranacea über, zerstörten das linke Endokardialblatt und öffneten so dem unter hohem Druck stehenden Blute des linken Ventrikels einen Weg, der teils in den rechten Vorhof, teils in die Perikardialhöhle führte. Ob die beiden Perforationen kurz nacheinander oder in längerem Abstande erfolgten ist kaum zu entscheiden. Der äußere Durchbruch aber veranlaßte erst den Tod des Mannes und zwar einen langsamen, so daß wie es scheint, das Blut sich nur langsam durch den vielleicht öfters durch Gerinnsel

verlegten Weg in die Perikardialhöhle ergoß. Ein derartiger langsamer Tod ist nach Krehl keineswegs ungewöhnlich, uns scheint, als ob er wesentlich von der anatomischen Form des Risses abhängig wäre.

Es ist also ein und derselbe Prozeß verantwortlich zu machen sowohl für die Schädigung eines Wandteiles, der allerdings nicht der äußeren Begrenzung angehörte, wie für die enorme Steigerung des intrakardialen Blutdruckes, aber erst die Eigenart des Septum membranaceum gab nicht nur die Möglichkeit der Ruptur überhaupt, bestimmte vielmehr auch ihre ganz absonderliche Lage und Form.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Chef, Herrn Prof. v. Hansemann für die Überlassung des Falles sowie für das Interesse, welches er der Arbeit entgegenbrachte, Dank abzustatten.

Literatur.

v. Jürgensen, Erkrankungen der Kreislauforgane. Nothnagels spez. Path. u. Ther.

Krehl, Erkrankung des Herzmuskels. Ebenda.

G. Meyer, Zur Kenntnis der spontanen Herzruptur. Deutsch. Archiv f. klin. Med. 43. 1888.

v. Krzywicki, Das Septum membranaceum cordis, sein Verhältnis zum Sinus Valsalvae dexter Aortae und die aneurysmatischen Veränderungen beider. Zieglers Beiträge 6. 1889.

v. Rokitanski, Die Defekte der Scheidewände des Herzens. Wien 1875.

---

# XIV.

# Über das Angioma racemosum und serpentinum des Gehirns.

Von

Dr. M. Simmonds,

Prosektor am Allgemeinen Krankenhause Hamburg-St. Georg.

(Mit zwei Abbildungen im Text.)

Man pflegt nach dem Vorgang Virchows unter der Bezeichnung des Angioma arteriale racemosum oder Rankenangioms eine Gefäßneubildung zu verstehen, bei welcher größere Strecken

einer Arterie oder mehrerer benachbarten bis in ihre Verästelungen hinein eine hochgradige Schlängelung und Erweiterung, bisweilen unter Bildung sackiger Ausstülpungen erfahren. Der Prozeß kann sich bis auf das Kapillargebiet erstrecken, unter Umständen sogar auf die Venen übergehen. In der Regel handelt es sich um allmählich sich vergrößernde Geschwülste, die schließlich durch Schädigung angrenzender Organe zu schweren Störungen führen.

Von diesen durchweg als echte Angiome aufgefaßten, den Teleangiektasien nahestehenden Bildungen will Virchow[1]) nun die Form der Gefäßektasie und Schlängelung absondern, in welcher nur der Stamm einer Arterie, nicht ihre Verästelung von der Veränderung betroffen ist und schlägt für sie nach dem Vorgang Cruveilhiers die Bezeichnung Aneurysma serpentinum oder cirsoideum vor. Es leitete ihn wohl vor allem dabei der Gedanke, daß es sich um ätiologisch vollständig differente Bildungen handelte, deren Trennung geboten schien. Das Rankenangiom ist eine echte Geschwulst, in der Regel kongenitaler Herkunft, das Aneurysma serpentinum hingegen, wie wir dasselbe so häufig bei der Sektion älterer, mit Gefäßsklerose behafteter Individuen an der Milzarterie, bisweilen an den Beckengefäßen und anderen Arterien als zufälligen Nebenbefund antreffen, stellt nichts weiter dar als eine durch Schwächung der Gefäßwand hervorgerufene Erweiterung und Schlängelung des Arterienrohrs und hat mit einem Tumor nichts zu tun.

Wenn nun auch die Virchowsche Einteilung in der weit überwiegenden Mehrzahl der Fälle leicht durchführbar ist, so trifft man doch bei Durchsicht der Literatur auf die Beschreibung von Gefäßbildungen, deren Rubrizierung Mühe bereitet, die hinsichtlich der Beschränkung des Prozesses auf den Arterienstamm dem Aneurysma serpentinum gleichen, ihren übrigen Eigenschaften nach indes dem Angioma racemosum weit näher stehen und gleich diesem den Geschwülsten zuzurechnen ist. Ich glaube, daß man derartige Bildungen, um gleichzeitig ihre äußere Erscheinung und auch ihre pathologische Stellung zu charakterisieren, am besten als „Angioma arteriale serpentinum“ bezeichnet.

[1]) Geschwulstlehre III, 474.

Das Angioma racemosum und in weit höherem Grade das Angioma serpentinum sind nicht häufige Gebilde. Speziell im Hirn sind diese Tumoren äußerst selten angetroffen worden. Ein Angioma serpentinum dieses Organs ist, so viel mir bekannt, überhaupt noch nicht beschrieben worden; über das Angioma racemosum liegen bisher nur fünf Mitteilungen vor. Es sind dies die Fälle von Steinheil[1] 1895, Kalischer[2] 1897, Emanuel[3] 1899, Deetz[4] 1902, Drysdale[5] 1904.

Im Falle Steinheil[1]) handelte es sich um einen 49jährigen, seit Jahren an Epilepsie leidenden Mann, bei welchem ein mächtiges Rankenangiom im Stirnlappen aufgefunden wurde. Trotzdem eine Kommunikation zwischen Arterien und Venen nicht nachweisbar war und eine mikroskopische Untersuchung unterblieb, bezeichnet der Autor den Tumor als Varix aneurysmaticus. Ich würde ihn ohne Bedenken dem Angioma arteriale racemosum zurechnen.

Die Beobachtung von Kalischer[2]) betraf ein achtzehn Monate altes mit Teleangiektasie der linken Gesichtshälfte und der Kopfhaut behaftetes Kind, das vom sechsten Lebensmonat an schwere Krampfanfälle gehabt hatte. Die Autopsie ergab als Ursache eine enorme Schlängelung und zahlreiche umschriebene Ektasien der Gefäße an der Oberfläche der linken Hirnhälfte, ohne daß ein Zusammenhang dieser Gefäße mit der Teleangiektasie des Gesichts nachgewiesen werden konnte. Das Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung ist nicht mitgeteilt worden.

Emanuel[3]) beschreibt ein Angioma arteriale racemosum der A. cerebri posterior, welches regenwurmartige Gefäßkonvolute an der Hirnoberfläche und eine hochgradige Druckatrophie des Schläfelappens hervorgerufen hatte. Der 36jährige Mann, der als Kind an Morbus Basedow und Herzstörungen gelitten hatte. war in den letzten vier Jahren seines Lebens mit Epilepsie behaftet gewesen. Die histologischen Details sind von dem Autor in sorgfältigster Weise mitgeteilt worden.

[1]) Über einen Fall von varix aneurysmaticus im Bereich der Gehirngefäße. Dissertation. Würzburg 1895.

[2]) Berliner klinische Wochenschrift 1897. S. 1059.

[3]) Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde XIV, S. 288.

Deetz[1]) fand bei einer an Epilepsie verstorbenen fetten Frau, über welche anamnestische Daten nicht erhoben werden konnten, ein Angioma racemosum der A. corporis callosi. Ein Konvolut stark geschlängelter Arterien, unterbrochen von einer halbkirschgroßen Gefäßektasie, hatte seinen Sitz am Stirn- und Scheitellappen; ausgedehnte Abschnitte des Stirnhirns waren von der Gefäßgeschwulst durchsetzt. Auch von diesem Falle liegen genaue histologische Angaben vor.

Drysdale[2]) endlich beschreibt in aller Kürze ein von der rechten A. fossae Sylvii gespeistes Rankenangiom, das von der Hirnoberfläche Gefäßkonvolute ins Innere aussandte und so dem Hirn auf dem Durchschnitt stellenweis ein völlig kavernöses Aussehen verlieh. Die 26jährige Frau hatte 11 Jahre an Epilepsie gelitten.

Diesen bisher veröffentlichten Fällen von Rankenangiom des Gehirns gleicht der von mir beobachtete in anatomischer und klinischer Beziehung sehr.

Fall 1. Johanna W., 45 Jahre alt, hatte seit ihrer Kindheit an Krämpfen gelitten, die seit 20 Jahren allmählich wesentlich häufiger geworden waren. Sie klagte bei ihrer Aufnahme ins Krankenhaus über heftige Kopfschmerzen, ihre Sprache war lallend, der linke Facialis paretisch. Nach einem neuen schweren epileptischen Anfall wurde sie somnolent und starb.

Bei der Autopsie fanden sich sämtliche Piagefäße stark geschlängelt und prall mit Blut gefüllt. Der rechte Hinterhauptlappen war an seiner Spitze und an der Unterfläche mit der Dura fest verwachsen, im ganzen kleiner und schlaffer. Die Pia war verdickt, besetzt mit enorm geschlängelten, stark erweiterten, vielfach von Ampullen unterbrochenen Gefäßen. Fig. 1 gibt die Außenansicht dieses Hirnabschnitts wieder. Auch in das Innere des Hinterhauptlappens setzte sich der Prozeß fort; man traf hier auf dem Durchschnitt zahllose Quer- und Längsschnitte ektatischer Gefäße an, zwischen welchen stellenweise kaumnoch etwas von Hirnsubstanz erkennbar war. Die Gefäße der übrigen Hirnoberfläche und die großen Gefäße der Basis waren ohne Abnormität. Auch die übrigen Organe zeigten keine bemerkenswerte Veränderung.

Aus der auffallenden Ähnlichkeit mit den von Steinheil, Emanuel und Deetz beschriebenen Fällen und der Übereinstimmung der Abbildungen wird man sofort erkennen, daß es sich auch hier um ein arterielles Rankenangiom gehandelt hat.

[1]) Dieses Archiv Bd. 168, S. 341. [2]) Lancet 1904. Januar 9. S. 96.

Die mikroskopische Untersuchung bestätigte das. In Schnitten aus jenem Hirnbezirk begegnet man dicht nebeneinander gelagerten Quer- und Schrägschnitten von Arterien, die trotz ihrer oft beträchtlichen Weite eine verhältnismäßig dicke Wandung besitzen. An allen ist eine gut entwickelte Media erkennbar, die weder Spuren frischer oder älterer entzündlicher Veränderungen, noch nennenswerte Erscheinungen regressiver Metamorphose zeigt. Nach außen grenzt sie an die lockere, ebenfalls zellarme Adventitia.



Fig. 1.

Die Intima ist vielfach verdickt, wenig zellreich. Nur an einigen Stellen weist sie eine hyaline Umwandlung, und an ganz spärlichen Punkten eine geringe Verkalkung auf. Die Elastica zeigt ein sehr wechselndes Verhalten. An manchen Gefäßen ist sie wohlerhalten, an anderen stark aufgefasert, in wieder anderen sind nur Bruchstücke von ihr erkennbar, in wieder anderen ist überhaupt kein elastisches Gewebe durch spezifische Färbung nachweisbar. Endlich ist noch zu erwähnen, daß eine große Zahl mittlerer und kleiner Arterien durch alte Thromben fest verschlossen ist, daß manche dieser Gebilde wieder eine ausgedehnte Kanalisation zeigen.

Das Wesentliche an dem histologischen Prozesse ist also das normale Verhalten der Media trotz erheblicher Verlängerung und Erweiterung der Gefäße, weiterhin eine mäßige Verdickung der Intima neben geringer regressiver Metamorphose, ausgedehnte Zerstörung der Elastica, Thrombenbildung in

manchen Gefäßen, endlich das völlige Fehlen aller entzündlichen Vorgänge. Die enorme Ektasie und Schlängelung ist also nicht der Effekt einer Gefäßwanderkrankung gewesen, sondern beruht auf einer Neubildung von Gefäßelementen. Nicht als Aneurysmenbildungen, sondern als ein echtes arterielles Angiom ist das Ganze demnach aufzufassen. Ob und wie weit auch Venen in den Prozeß einbezogen waren, vermag ich nicht zu entscheiden, da eine Gefäßinjektion unterblieb.

Gleichwie in den meisten bisher publizierten Fällen hatte auch in diesem Epilepsie seit Jahren bestanden. Die Angabe, daß diese Störung schon aus früher Jugend datierte, macht es wahrscheinlich, daß auch hier eine kongenitale Bildung vorgelegen hat, die erst allmählich weitere Ausdehnung erreichte.

Während es also für diesen Fall keinem Zweifel unterliegt, daß er den wenigen bisher bekannten Rankenangiomen des Hirns zuzuzählen ist, stößt die Rubrizierung des zweiten auf größere Schwierigkeit.

Fall 2. G., ein 53jähriger Mann, hatte im 30. Jahre einen Schlaganfall erlitten und war seitdem mit einer Parese der rechten Körperhälfte behaftet. Eine weitere Anamnese fehlte. Am Tage vor seinem Tode hatte er über Schwindel geklagt, am nächsten Tage war er dann bewußtlos umgesunken und wenige Stunden später im Coma gestorben.

Bei der Autopsie des ziemlich fetten Mannes fand ich eine Hypertrophie des linken Ventrikels, mäßige Sklerose des Aorta, geringe Stauung in der sonst gesunden Leber und Niere, keinerlei Zeichen einer früheren Syphilisinfektion oder einer alten Schädelverletzung. Die Pia war im Bereich des rechten Scheitellappens mit der Dura verwachsen. Bei Abnahme des Schädeldachs, welchem die harte Hirnhaut durchweg eng anhaftete, wurde ein etwa kindsfaustgroßer mit frischem Blut und Gerinnseln erfüllter Herd eröffnet, der in den rechten Seitenventrikeln durchgebrochen war und die angrenzende Hirnsubstanz des Stirn-, Scheitel- und Schläfelappens in großer Ausdehnung maceriert hatte. Nach Ausräumung alter Coagula fand sich nun in der Gegend der rechten Zentralwindung dicht unter der Pia sitzend und einem größeren Gefäß derselben anhaftend, ein haselnußgroßer, dünnwandiger, an der frei in den Blutungsherd ragenden Kuppe mit einem kleinen Riß versehener Sack. Dieser war teils mit flüssigem Blut und frischen Gerinnseln erfüllt, teils enthielt er in einigen buckelförmigen Ausbuchtungen eine Auskleidung von trockenen, geschichteten Fibrinmassen. Das Gefäß, an welchem der Blutsack sitzt, ist federspuldick, stark geschlängelt und zeigt in seinem weiteren Verlauf noch mehrere kleinere Ausbuchtungen. Dann folgt ein walnußgroßes Packet stark gewundener, ektatischer mit bohnengroßen und etwas kleineren Säcken

versehener Gefäße, deren Wandung stellenweis stark verdünnt, stellenweis aber auch verdickt erscheint. Aus dem schlangenförmigen Gewirr führt endlich ein größeres Gefäß wieder heraus. Der weitere Verlauf des Gefäßes bot nichts Abnormes, ebenso wie die übrigen Gefäße der Hirnoberfläche und der Basis sich normal verhielten, speziell keine nennenswerte Sklerose zeigten. Fig. 2 zeigt das betreffende Gefäß mitsamt den Schlängelungen und Ektasien nach Herausnahme aus dem Blutungsherde.

Die mikroskopische Untersuchung stellte zunächst fest, daß es sich um eine Arterie handelte, daß dieselbe ferner diesseits und jenseits der ektatischen geschlängelten Abschnitte keine pathologische Veränderung zeigte. Sehr erheblich waren hingegen die Alterationen innerhalb der ektatischen Abschnitte.

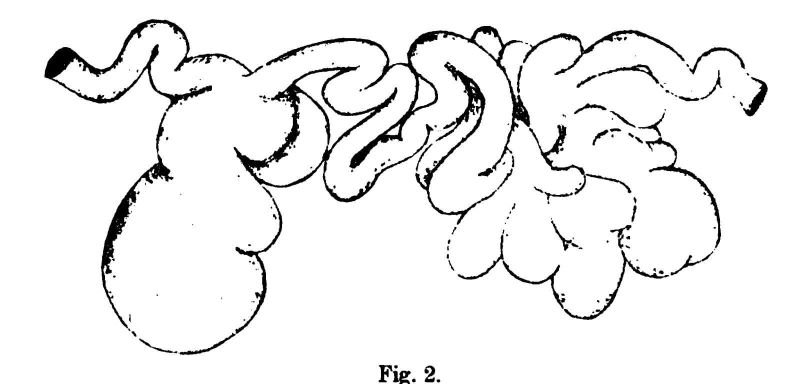


Fig. 2.

In dem großen Aneurysmasack bestand die Wandung an den verdünnten Abschnitten nur aus zellarmem Bindegewebe, an den dickeren aus Medialamellen und Bindegewebszügen, während eine Intima mit Deutlichkeit nicht erkennbar ist und elastische Fasern überhaupt fehlen. Nirgends ist ein größerer Zellreichtum erkennbar, doch ziehen sich an manchen Stellen Streifen von Erythrocyten, die wahrscheinlich durch den Wandriß eingedrungen waren, zwischen den Lamellen der Media hin. In den mittelgroßen Säcken finden sich Reste von Elastica zwischen Intima und der zellarmen Media. In den übrigen Gefäßkonvoluten hingegen begegnen wir ähnlichen Veränderungen wie im ersten Falle. Die Arterienwandung ist verdickt, die Media etwas verbreitert, zellarm, die Intima streckenweis erheblich verdickt, von spärlichen spindelförmigen Zellen durchzogen. An manchen Gefäßen ist die Elastica überhaupt nicht durch Färbung darstellbar, an anderen nur in Bruchstücken erkennbar oder in normaler Anordnung, in wieder anderen endlich verdickt, oft stark aufgefasert. An einigen Gefäßen zeigt die Intima ausgesprochene regressive Metamorphose, hyaline Umwandlung, gelegentlich auch Kalkablagerung. Älteren Thrombenbildungen begegnet man in diesem Falle nicht. Hingegen

trifft man in Schnitten aus dem Gefäßknäuel im Inneren derselben Gebilde, die völlig den von Emanuel in seinem Falle von Rankenangiom mitgeteilten entsprechen. Sie erscheinen als warzige teils flachere, teils stärker in das Gefäß hineinragende fast polypöse Protuberanzen der Intima. In der Intimawucherung finden sich bisweilen elastische Fasern, während die Elastica unter der Protuberanz gestreckt verläuft. Endlich finden sich in Schnitten aus dem Gefäßknäuel Partien, wo man durcheinander in unregelmäßiger Weise angeordnet Intimaherde, Elasticalamellen, Haufen von glatten Muskelfasern findet, ohne daß man sich über die Beziehung der einzelnen Gefäßelemente zu den vorhandenen Lücken orientieren kann. Genau den gleichen Bildern begegnet man auch in der Arbeit von Emanuel.

Auf Grund des histologischen Details ist zuzugeben, daß auch hier nicht eine einfache Verlängerung und Erweiterung der Arterie infolge einer Wanderkrankung vorliegt, sondern eine wirkliche Neubildung. Nicht um ein Aneurysma handelt es sich, sondern um ein Angiom, und das ist für mich die Veranlassung gewesen, unter Anlehnung an die Virchow'sche Nomenklatur mangels einer passenden Bezeichnung den Namen Angioma serpentinum zu wählen.

Diese Auffassung bringt aber den zweiten Fall sofort in nahe Beziehung zum ersten. In beiden handelt es sich um arterielle Angiome des Hirns. Beiden liegt derselbe Prozeß zugrunde, nur mit dem Unterschiede, daß der Vorgang sich im ersten Falle auf einen ganzen Arterienbaum erstreckte, im zweiten auf den Stamm der Arterie beschränkt blieb.

Ob auch in ätiologischer Beziehung das Angioma racemosum und serpentinum miteinander übereinstimmen, vermag ich nicht zu sagen. Das Rankenangiom ist in der Regel als eine kongenitale Bildung aufgefaßt worden und das ist auch für meine erste Beobachtung wie für die meisten bisher beschriebenen Fälle von Angioma racemosum des Hirns mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen. Für den Fall von Angioma serpentinum bleibt die Entscheidung unsicher. Immerhin läßt die Tatsache, daß zwanzig Jahre zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und dem tödlichen Ausgang liegen, den Schluß zu, daß auch vor dem ersten Schlaganfall der offenbar langsam wachsende Tumor schon viele Jahre, also schon von Jugend auf bestanden hatte. Da ein ernsteres Trauma durch Anamnese wie Schädelbefund sich ausschließen läßt, ist es mir unter diesen

Umständen nicht unwahrscheinlich, daß auch dieses Angiom kongenitalen Ursprungs gewesen ist.

In klinischer Beziehung haben sich alle während des Lebens beobachteten Fälle von Rankenangiom des Hirns dank ihrer nahen Beziehung zur Rinde durch das Bestehen epileptischer Krämpfe ausgezeichnet. In meinem Falle von Angioma serpentinum des Hirns fehlte dieses Symptom; es hatten nur die Erscheinungen einer Hemiparese bestanden und der Tod war unter dem Bilde eines schweren apoplektischen Insults erfolgt.

---

# XV.

# Zur Kenntnis der Genese des Adenokarzinoms und Karzinoms des Pankreas.

(Mitteilung aus dem Boerhaave Laboratorium zu Leiden.)

Von

S. P. L. Hulst, Arzt.

(Hierzu Taf. VI.)

Wurde in früherer Zeit die pathologische Anatomie wie die Klinik des Pankreas wenig berücksichtigt, in den letzten Jahren weist die reiche Literatur auf ein erneutes Interesse für die Abweichungen dieses Organs hin. Am meisten interessiert die Autoren die Sklerose, sowie die primären Geschwülste, hauptsächlich das Karzinom. Trotzdem stehen, zahlreicher klinischen, experimentellen und postmortalen Beobachtungen ungeachtet, mehrere Meinungen einander gegenüber, werden ältere Auffassungen von neueren verdrängt und tauchen schon vergessene wiederum auf. Bei einem derartigen Befund der Sache scheint es mir geboten, jede Wahrnehmung, welche eine der vielen Meinungen unterstützen oder eine falsche Hypothese beseitigen kann, zu veröffentlichen. Infolgedessen publiziere ich untenstehende drei Fälle.

Den ersten verdanke ich dem sehr geschätzten Interesse des Kollegen van der Kolk, der in der Irrenanstalt Endegeest die Sektion vornahm und es mir ermöglichte, einige wenige klinische Befunde nebst dem Sektionsprotokoll mitzuteilen.

Patientin, Witwe, im Besitz eines Kindes, wurde, als sie 79 Jahre alt war, in der Irrenanstalt Endegeest interniert. Die Diagnose lautete damals Dementia senilis mit Größenwahn. Im Juli 1903 trat Ikterus auf, zuvor hatte sie nie über Schmerzen oder irgend welche andere Beschwerden geklagt. Der Ikterus war intensiv, die Faeces vollständig entfärbt. Der Appetit ließ zu wünschen übrig, ein einziges Mal gab sie an, Leibschmerzen zu haben. Das Abdomen war hart gespannt, in der Höhe des linken Leberlappens ließ sich aber eine erhöhte Resistenz wahrnehmen. Die Frau war in kurzer Zeit bedeutend abgemagert, der Ikterus hielt an. Allmählich entwickelte sich eine schwere Kachexie, die Haut der Arme und des Halses zeigte kleine subcutane Blutungen. Bis zum Tode, welcher im Februar 1904 eintrat, hielt der intensive Ikterus an, und waren die Stühle vollständig farblos.

Die Autopsie fand zwei Stunden post mortem statt. Das Gehirn war atrophisch, 995 g, nicht ikterisch. Die Meningen verdickt, gelb. Hydrocephalus externus. Im Abdomen fand sich eine große Menge einer klaren, gelb gefärbten Flüssigkeit vor. Situs viscerum normal. Das Herz zeigte braune Atrophie; die Arteriae coronariae waren stark atheromatös, die Aorta indessen nicht, die Intima nur ikterisch. Doppelseitige adhäsive Pleuritis. In beiden Lungenspitzen alte Narben, Unterlappen hypostatisch. Die Bronchien waren weit, ihre Wand verdickt. Die Leber hatte normale Größe, ihre Konsistenz erhöht, die Oberfläche schwach granuliert. Der Ductus choledochus bis Fingerdicke erweitert, und vollständig von vier ovalen oben und unten abgeschliffenen Gallensteinen ausgefüllt. Die Papilla Vateri prominierte ins Duodenum. In der Leber fand sich ein haselnußgroßer, ziemlich weicher Tumor. Das Caput pancreatis war hart, hatte an Umfang zugenommen. Beim Durchschneiden des erweiterten Ausführungsganges quillt eine dicke, rahmartige Flüssigkeit hervor. Der übrige Teil des Pankreas war klein und resistenter als normal. Die Anordnung der Lobuli im Kopfteile war gestört, die Struktur undeutlich, das Ganze hatte einen tumorartigen Aspekt. Das Stützgewebe der Milz war stark entwickelt. Nieren und sämtliche übrigen Organe ikterisch. Leichte Arteriosklerose. Die Ovarien beiderseits atrophisch, cystisch degeneriert. Ich erhielt damals das Pankreas, die Leber, den Ductus choledochus mit den Gallensteinen, ein Stückchen der Lunge und die Ovarien. Das Material war in Alkohol fixiert, wurde in Celloïdin eingebettet und nach den verschiedenen landläufigen Methoden gefärbt. Der makroskopisch am meisten normale Teil des Pankreas zeigte folgendes. Wo sich das Bindegewebe in normaler Quantität oder nicht erheblich vermehrt vorfand, hatten die Lobuli wie die Tubuli ihre normale Größe beibehalten, auch die Zellen an sich. Der Zellkern hatte sich der Peripherie genähert, die Kernmembran mit Hämatoxylin deutlich tingiert. Das Chromatin war feinkörnig, gleichmäßig im Kern verteilt, der Nucleolus exzentrisch gelagert, dunkel und meistens nicht völlig rund. Die Gestalt der Kerne wechselte von rund bis oval, die kleineren waren dunkel, die größeren heller gefärbt,

eine einigermaßen beträchtliche Unregelmäßigkeit der Elemente fehlte aber vollständig. Das Protoplasma der Zellen war feinkörnig, an der Zellbasis hatte es Hämatoxylin aufgenommen, mehr nach dem Lumen der Tubuli hin war ein roter Farbenton auffallend infolge der Zymogenkörnchen. Die meisten Tubuli zeigten kein oder ein kleines Lumen, centroacinäre Zellen ließen sich auffinden. In verschiedenen Gebieten der Drüse hatten die Zellen sich fast ganz mit Hämatoxylin tingiert, und fehlten die Zymogenkörnchen. Manchmal auch waren Zellen degeneriert homogen, zeigten unregelmäßige Formen und Anordnung, wodurch der Bau der Lobuli verloren gegangen. Des öfteren zeigten sich Zellen mit homogenem Kern, geschwollenem Nucleolus, dunkelblau gefärbtem Protoplasma und undeutlichen Zellgrenzen, kurzum beginnendem Absterben der Zellen.

Die Langerhansschen Inseln waren unregelmäßig verbreitert, es fanden sich mehrere gehäuft oder sie fehlten im ganzen Gesichtsfelde. Die Zellen der Inselchen waren zahlreich, das Protoplasma körnig, geschwellt, der Kern scharf umgrenzt, das Chromatin der Kerne grobkörniger als dasjenige der Kerne der Zellen der Tubuli; deutlich differenziert; manchmal waren die Kerne größer, manchmal kleiner wie jene der Drüsenepithelien; im allgemeinen war das Bild sehr regelmäßig. In mehreren Inselchen traten die Kapillaren und das bindegewebige Stroma wenig zutage. Die Umgrenzung dieser Zellgruppen war scharf, es zeigte sich keine lokale Vermehrung des Stützgewebes. Vereinzelte Inselchen waren vollständig nekrotisiert, wiesen eine homogene graurötlichblaue Masse auf, die Zellgrenzen waren angedeutet, die Kerne ganz und gar verschwunden. Die Lokalisation dieser nekrotischen Langerhansschen Inseln war sehr unregelmäßig und stimmte nicht überein mit jener der degenerierten oder nekrotisierten Teile der Drüse; bisweilen fand man eine vollständig abgestorbene Zellgruppe in der Mitte einer durchaus normalen Umgebung, dann und wann war auch geradezu das Gegenteil der Fall, wie wir es später in den intensiver erkrankten Teilen des Pankreas sehen werden. Die großen Ausführungsgänge hatten teilweise ihr normales kubisches oder zylindrisches Epithel behalten, teilweise war es degeneriert, abgestoßen und nekrotisch, und füllte die Lichtung mehr oder weniger vollständig aus. Außerhalb dieser regressiven Metamorphose zeigten sich auch progressive und zwar in jenem Sinne, daß das Epithel mehrere papillenartige Erhebungen bildete, welche ins Lumen prominierten. In der Umgebung dieser aktiven Gänge fand sich ihre Zahl vermehrt, sie hatten an Größe zugenommen, jede epitheliale Zelle an sich war hypertrophisch. Auch war das Lumen der kleineren Gänge vergrößert und von einer rötlichblauen scholligen Masse ausgefüllt. In den Zellen der nicht in Wucherung begriffenen Ausführungsgänge lag der Kern der Zellbasis nahe, war abgeflacht oder mehr rundlich, dunkel gefärbt. Die Zellgrenzen waren auffallend deutlich der ganzen Höhe des Zylinderepithels entlang. Wo die Grenzen unscharf sind, waren Zellen und Kerne größer, unregelmäßiger, die Form der Kerne mehr zylindrisch, die Farbe blasser.

Die Blutgefäße zeigten deutliche Arteriosklerose, die Intima war verdickt, das Lumen bisweilen auf ein Minimum reduziert.

Das bindegewebige Stroma der Bauchspeicheldrüse zeigte sehr beträchtliche Abweichungen. Das interlobuläre Gewebe hatte sich vermehrt, war kernarm, hyalin degeneriert und hatte sich erstens um die Ausführungsgänge herum gehäuft, zweitens sich mehr oder weniger zirkulär um die Gefäße gelagert. In der Nähe der Ausführungsgänge fanden wir sehr frequent ein kleinzelliges Infiltrat von mononucleären Leukocyten, Plasmazellen und jungen Bindegewebselementen gebildet, an anderer Stelle und zwar im Caput pancreatis in der nächsten Nähe des Ductus Wirsungianus Anhäufungen multinucleärer Leukocyten und teilweise abgestorbenes Gewebe. Auch intralobulär ließ sich die Bindegewebsvermehrung nicht verkennen, sie hatte aber einen weniger ausgesprochenen herdförmigen Charakter, war diffus. Gruppenweise waren die Tubuli durch bindegewebige Septen voneinander getrennt, hier und dort war ein Tubulus vollständig von diesem interstitiellen Stützgewebe umgeben, und von den übrigen isoliert.

Ein ausgesprochener Zusammenhang zwischen der akuten Degeneration und dem Tode des Parenchyms einerseits und der Sklerose andererseits ließ sich nicht wahrnehmen, ich fand nekrotische und stark degenerierte Zellen innerhalb der Lobuli, welche weder interlobuläre noch intralobuläre Bindegewebsvermehrung zeigten, und sah vollständig von Bindegewebe eingehüllte Tubuli mit normalem Epithel; ja, sogar wenn eine einzige Zelle von den übrigen isoliert war, zeigte sie mit Ausnahme einer Verschmälerung ihres protoplasmatischen Leibes keine deutliche Degeneration. — Zwischen den Veränderungen der Ausführungsgänge und der Zunahme des Bindegewebes ließ sich eine Parallele ziehen, die Volumzunahme der Ducti sowie die Hypertrophie des Epithels samt ihren papillären Wucherungen fanden sich da vor, wo die Sklerose am intensivsten war. Die Epithelnekrose war von einem kleinzelligen Infiltrat und Oedem des umgebenden Gewebes begleitet.

Bis so weit der makroskopisch mehr normale Teil der Drüse.

Je mehr man sich bei der Untersuchung der Schnitte dem Tumor näherte, wurden die Veränderungen intensiver, verwickelter, und es ließen sich keine scharfen Grenzen der Neubildung feststellen. Das Drüsengewebe verhielt sich in den Schnitten, von diesem Teile der Bauchspeicheldrüse erhalten, sehr verschieden, und zwar hauptsächlich seiner Lokalisation nach. An mehreren Stellen spürte man von einem regelmäßig angeordneten Drüsengewebe überhaupt nichts mehr und ließ sich kein Tubulus finden; plötzlich aber begegnete man einer Stelle, wo sich mitten im bindegewebigen Stroma ein oder mehrere Tubuli erhalten hatten, welche, obschon von Bindegewebsfasern durchwachsen, noch die Struktur eines Lobulus beibehalten hatten. Das Zellprotoplasma dieser epithelialen Elemente war an Umfang verringert, der Kern dunkel tingiert, die Differenzierung in eine basophile basale und eine acidophile zentrale Zone, wie

im normalen Pankreasparenchym, verloren gegangen; die ganze Zelle färbte sich homogen rosa mit Eosin und zeigte keine Zymogenkörnchen. Zwischen diesen Zellen und der normalen Pankreaszelle bestanden allmähliche Übergänge. Des öfteren zeigten diese Tubuli ein erweitertes Lumen, und bildeten Übergänge zwischen den normalen Tubuli und den kleinen Ausführungsgängen; manchmal aber war von einem Lumen keine Spur zu bemerken und wurden nur kompakte Zellmassen gesehen, welche jedoch infolge der Anordnung der Kerne mit einem Tubulus zu identifizieren waren. Außerhalb dieser Atrophie der Zellen traten keine bestimmten Degenerationsvorgänge zutage; die Nekrose der Zellen, wie sie in den mehr normalen Teilen bestand, fehlte hier.

Die Langerhansschen Zellgruppen waren im allgemeinen gegen den sklerotischen Prozeß widerstandsfähiger als das Drüsenepithel. Mitten im sklerotischen Bindegewebe, dort wo die Tubuli vollständig verschwanden, fanden sich noch zahlreiche, kleinere und größere, zellenreiche und zellenarme Inselchen vor. Die Kerne waren ruhig, gleich groß, mittel chromatinreich, das Protoplasma körnig, die Zellgrenzen undeutlich, das bindegewebige Reticulum des öfteren stark entwickelt. Es fanden sich jedoch auch Gruppen von Zellen vor, welche nicht mehr die zarte Struktur der Langerhansschen Inseln zeigten und der Cirrhose und Zirkulationsstörung zufolge als degeneriert betrachtet werden müßten. Manchmal waren in der nächsten Umgebung zellige Elemente angehäuft, es gelang aber stets mit starker Vergrößerung die spezifischen epithelialen Elemente von den in der Umgebung gelagerten Leukocyten, Plasmazellen und jungen Bindegewebszellen zu trennen.

Die Ausführungsgänge waren auch in diesem Teile mehr oder weniger erkrankt. Teilweise war das Epithel erhalten, teilweise nekrotisch, abgestoßen und das Lumen ausfüllend. Da, wo sich diese Entzündungserscheinungen akuteren Grades nicht vorfanden, waren die Verhältnisse verschieden, und befanden wir uns im eigentlichen Tumorgewebe. Die Geschwulst ergab sich als von zwei verschiedenen Gewebsarten gebildet. Das Stroma stellte das teilweise faserige, teilweise zellenreiche entzündete Bindegewebe dar und umfaßte ganz unregelmäßig geordnete Zellgruppen und Drüsenschläuche verschiedener Größe und Gestalt. Das Epithel der Schläuche war stellenweise regelmäßig, anderen Orts war die Lagerung der Kerne wie ihre Form und Größe sehr verschieden, und wechselte das Vermögen, sich mit basischen Farbstoffen zu tingieren, außerordentlich. — Sporadisch fand man Kernteilungsfiguren. Die Kerne des Epitheliums wie die Protoplasmakörper der Zellen waren beträchtlich größer als jene der normalen Ausführungsgänge oder des normalen Pankreasparenchym. Mehrere Zellen waren vielkernig, und indem an vielen Stellen die Begrenzung zwischen Epithel und Bindegewebe scharf ausgeprägt war, sahen wir auch manchmal die größeren Schläuche unregelmäßig in die Umgebung hineingewuchert unter Verlust ihres Lumens und der scharfen Begrenzung, wodurch in einer kleinen Entfernung schon solide Stränge, von einer oder

zwei Zellreihen gebildet, sich vorfanden. Parallel diesem Hineinwuchern des Epithels ins Bindegewebe war die Atypie der Zellen. Große Schläuche und kleinere lagen unregelmäßig durcheinander, sie besaßen ein kubisches oder niedriges zylindrisches Epithel, ziemlich regelmäßig mit runden Kernen und rotem grobkörnigem Inhalt, manchmal aber war das hohe Zylinderepithel mehrschichtig mit unregelmäßigen langen Kernen. Wenn diese Schläuche einen Inhalt aufwiesen, war dieser von nekrotischen Zellen mit zerfallenen Kernresten gebildet. Es fiel die Unregelmäßigkeit der Schläuche mitsamt ihrer Epithelien auf. Zwischen diesen drüsenähnlichen Elementen lagen im Stroma zerstreut reihenförmige Zellgruppen, welche nur als Sprößlinge der atypischen Drüsenschläuche zu deuten waren, und vielleicht in Serienschnitten sich als mit diesen in kontinuierlicher Verbindung stehend, nachweisen ließen. Diese soliden Zellgruppen zeigten sehr wenig Degeneration, in Größe stimmten sie mit den Geschwulstelementen überein und waren viel größer als die normalen Pankreaszellen. Normales Pankreasgewebe war in diesem Teile vollständig abwesend. Das bindegewebige Stroma war ebenfalls unregelmäßig, bald mehr, bald weniger entwickelt, meistens Entzündungserscheinungen, als mono- und multinucleäre Leukocyten, Plasmazellen und vereinzelte eosinophile Zellen aufweisend.

Die Gefäße waren wenige an Zahl, ihre Wand verdickt.

Die Leber zeigte schmale Parenchymbälkchen und weite Kapillaren. Im allgemeinen waren die Zellen gut erhalten und färbten sich schön. Die Zellkerne gehörten dem mittelgroßen Typus an; dunkle kleine Zellen waren ziemlich selten. Die Leberzellen waren gallenpigmenthaltig, andere fettig degeneriert. Die Gallenkapillaren waren erweitert, mit galligtingiertem Inhalt gefüllt. Auch in den Blutkapillaren ließ sich Gallenpigment nachweisen, manchmal frei im Lumen liegend, manchmal in Leukocyten eingeschlossen. Kernteilungen fand ich in den Leberzellen nicht, dagegen waren zweikernige Zellen nicht selten. Stellenweise kamen mehrere Gruppen von Leberzellen vor mit unregelmäßigen blassen, geschrumpften Kernen, zerfallenem Chromatin und ungefärbtem, durchscheinendem Protoplasma, ein Beweis der Degeneration. Das periportale Bindegewebe war vermehrt, zeigte stellenweise hyaline Degeneration, die Pseudogallengänge waren mittelzahlreich. Auch wuchsen unregelmäßig Septen in die Acini hinein, und fand ich dem Verlauf der Blutkapillaren entlang schmale Bindegewebsstränge. Die kleinen Gallengänge im periportalen Gewebe hatten keinen oder einen feinkörnigen Inhalt. An der Grenze zwischen Acini und Glissonscher Kapsel waren als Gallengänge zu deutende Gebilde wahrzunehmen, im Lumen war Gallenpigment; das Epithel dieser Schläuche ging ohne scharfe Grenze ins Leberparenchym über. Das Epithel dieser neugebildeten Gallengänge war unregelmäßig angeordnet, des öfteren mehrschichtig, niedrig zylindrisch. Die Venae, dem Pfortadersystem angehörend, zeigten keine Abweichungen, die Arterien eine hyalin verdickte Wand. Um die Gallengänge herum sah man

häufig eine ringförmige Zunahme der Bindegewebsfibrillen und eine mittelstarke zellige Infiltration. Auch unabhängig von den Gallengängen existierte hier und da das Infiltrat. Der regelmäßige Bau der Leberacini ließ zu wünschen übrig; die Venae centrales waren schwer zu finden, bisweilen erweitert, manchmal von einem faserigen Bindegewebe umgeben, in das Septen zwischen den Leberbälkchen hineinwucherten und wir es also mit einer, wenigstens teilweisen, Stauungscirrhose zu tun hatten, indem auch der biliäre Charakter der Cirrhose nicht zu verkennen war. In den innerhalb der Acini sich vorfindenden Gallenkapillaren sah man im erweiterten Lumen Gallenpigment, polynucleäre Leukocyten und zerfallene Kerne. Die großen Gallengänge im periportalen Gewebe waren stark erweitert, das Epithel einschichtig schön zylindrisch, die Lichtung von Chromocyten, welche wahrscheinlich während der Sektion ins Lumen geraten sind, ausgefüllt. In der nächsten Umgebung und auch zwischen den Epithelien waren zahlreiche multinucleäre Leukocyten anwesend. An einer Stelle der Leber war ein haselnußgroßer Tumor gelagert. Mit einer schwachen Vergrößerung machte es den Eindruck, als ob diese Geschwulst scharf umschrieben wäre und das Lebergewebe zusammendrückte; mit starken Linsen aber zeigte sich, daß sie auch zwischen den Leberbälkchen hinein sich fortzusetzen versuchte. Das Stroma dieser Geschwulst wurde von einem im Zentrum kernarmen hyalinen Bindegewebe gebildet, peripheriewärts war es zellreicher. Das Stroma war gefäßarm und umfaßte in sehr unregelmäßiger Weise verschieden geformte Schläuche, von einem kubischen oder niedrig zylindrischen Epithel gebildet, mit unregelmäßigen Kernen, hier und dort an der Basis oder in der Mitte der Zelle gelagert. Das Protoplasma der Epithelien war feinkörnig, rot gefärbt, manchmal durchscheinend und nicht tingiert. Mehrere Zellen waren vielkernig. Es waren auch solide Zellstränge und Zellhaufen vorhanden. Viele Schläuche entbehrten eines Inhalts, manchmal fanden sich im Lumen rötlich gefärbte Massen vor, von abgestoßenen nekrotischen Epithelien, mit Resten zerfallener Kerne, herrührend. Mitten in der Geschwulst war das Epithel samt dem Stroma fast total nekrotisiert. Gallenpigment ließ sich innerhalb dieser Schläuche, auch nach der genauesten Prüfung, nicht aufweisen; am Rande des Tumors fand es sich in den Gallengängen und Leberzellen oder frei im Bindegewebe vor. Die Drüsenschläuche, die Epithelien und der Inhalt mit den nekrotischen Gewebsmassen waren absolut identisch mit denjenigen des Pankreastumors, nur war in der Leber das Bild unregelmäßiger und zeigte einen ausgesprocheneren Tumortypus. Am Rande der Neubildung waren die Leberbälkchen zusammengedrängt und gingen die Zellen zugrunde; hier sah man an mehreren Stellen ein kleinzelliges Infiltrat. Zwischenstufen zwischen Tumorzellen und Gallengangsepithelien oder Leberzellen fehlten. Die Größe und Gestalt der Zellen und Kerne stimmte überein mit den Tumorelementen der Bauchspeicheldrüse, nur erreichte das Epithel nicht die schöne zylindrische Gestalt und waren diese Elemente mehr kubisch und unregelmäßig.

### Fall 2.

Sektion 75, Kursus 1903/1904. Verheiratete Frau, 33 Jahre alt. Gestorben 2. Januar 1904· Die Autopsie wurde von mir ausgeführt, leider nicht eher als 34 Stunden post mortem. — Die Leiche war abgemagert; Livores wenig entwickelt, ihre Lokalisation und Farbe normal. Auf der rechten Seite des Abdomens die Residuen einer Punktion. Mäßiger Rigor. Universeller Ikterus. In der Bauchhöhle eine große Menge gelbbraune Flüssigkeit mit fibrinösen Niederschlägen, welche den Eingeweiden aufliegen. Es existiert eine mäßige Injektion des Peritonäums. Diaphragma rechts 5. Rippe, links 6. Die Därme werden von dem fettarmen, freiliegenden Omentum überdeckt. Stellenweise hat das Peritonäum seinen Glanz verloren. Die Darmschlingen sind teilweise untereinander verklebt. Die Leber reicht bis zum freien Rippenrande, die Oberfläche ist mit dem Diaphragma mäßig intensiv verwachsen. Auch die Milz liegt in Neomembranen eingehüllt. Der Dickdarm ist mit der Bauchwand und mit der Gallenblase verwachsen. Die mesenteriellen Lymphdrüsen sind vergrößert, auf dem Durchschnitt zeigen sie keine Abnormitäten. Milz 150 g. Die Kapsel unregelmäßig verdickt, die Spannung gering, die Farbe schmutzig braunrot, die Konsistenz vermindert. Das Stützgewebe verbreitert, ikterisch; die Lymphknötchen deutlich. Die Gallenblase ist bedeutend vergrößert, der Ausführungsgang verstopft. Die Gallenblase wird von Galle und Gallensteinen ausgefüllt. Die Steine sind dunkel gefärbt, feinhöckerig. Die Galle ist trüb; die Mucosa uneben, wie angefressen, mit Gallenfarbstoff imprägniert und zeigt rote und weiße Flecken. Geringe Schnürleber. Die Oberfläche ist im unteren Teil des rechten Lappens, oberhalb der Gallenblase grobhöckrig, die Kapsel an jener Stelle stark verdickt. Das Organ ist blutreich, der Durchschnitt weist ein Paar gelbweiße Tumoren auf, die Farbe der Leber ist gelbgrün, zeigt muskatnußähnliche Struktur, dunkelgrüne und gelbgraugrüne Inselchen wechseln miteinander, die dunkelgrünen sind unterhalb der Schnittfläche zurückgesunken. Gewicht 1650 g. Hinter und unterhalb des Magens, übereinstimmend mit der Stelle, wo normaliter das Pankreas gelagert ist, fühlt man einen großen derben, elastischen Tumor. Der Magen selbst war normal, ebenso das Duodenum und die Papilla Vateri. Von dieser Papille aus läßt sich der Ductus Wirsungianus nur eine kurze Strecke entlang sondieren. das Ende verliert sich in einer weichen, krümlichen Tumormasse im Kopfe des Pankreas. Dieses Organ ist groß, hauptsächlich hat der Kopfteil sich vergrößert, weniger das Corpus, der Schwanzteil ist klein. —

Auf dem Querschnitt zeigt sich in der Cauda der Ausführungsgang erheblich erweitert, er enthält eine durchsichtige schleimige, gelbgraue Masse. Die Drüsensubstanz, welche den Ductus umgibt, ist verkleinert und zeigt kleine cystische Hohlräume, mit derselben Masse ausgefüllt. Versucht man den Ductus in medianer Ricktung, also nach dem Kopfe hin zu sondieren, so gelingt das nicht, und verirrt sich die Sonde in einer

gelbweißen, teilweise zerfallenen Geschwulstmasse. Im Corpus läßt sich kein Pankreasgewebe mehr auffinden. Das Caput pancreatis ist vergrößert und wird teilweise von kaum zu erkennendem Drüsengewebe, teilweise von erweichter Geschwulstmasse gebildet. Dieser Tumor hat die großen Gallengänge zusammengedrückt, selbige waren für eine dünne Sonde passierbar. In der Umgebung des Pankreas liegen vereinzelte Lymphdrüsen, sie sind vergrößert und weiß. Die Nebennieren sind normal. Die Kapsel der linken Niere ist gleichmäßig verdickt, schwer abtrennbar, die Oberfläche fein granuliert. Die Rinde ist schmal, enthält einige Cystchen. Ureter normal. Die rechte Niere zeigt dasselbe wie die linke. Gewicht 150 g. Der Dickdarm enthält weißgraue Faeces. In der Blase dunkelbrauner Urin. In der linken Pleurahöhle 100 ccm einer gelben Flüssigkeit. Alte Pleuraadhäsionen an der Vorderfläche der Lunge. In der rechten Pleurahöhle 300 ccm einer ähnlichen Flüssigkeit. Hydropericardium. Das Herz ist nach links verschoben, die rechte Lunge überschreitet die Medianlinie. Die Vorderfläche des linken Atriums weist Sehnenflecken auf. Das Endocardium ist stark ikterisch, ebenso die Klappen, welche keine Veränderung zeigen. Nur die Klappen der Aorta sind rigid, kalkhaltig, ikterisch. Die Aorta stark atheromatös, diese Stellen grün und bräunlich gefärbt. Beide Unterlappen der Lungen hypostatisch, die oberen Lappen emphysematös, die Oedemflüssigkeit stark ikterisch. Die Meningen stark gelb; das Gehirn zeigt nichts Besonderes. Die mikroskopische Untersuchung lehrte folgendes:

Pankreastumor. Das Stroma dieser Geschwulst wird von einem zellarmen, dickfaserigen, gefäßarmen, stellenweise kleinzellig infiltrierten Bindegewebe gebildet. Die größeren Gefäße dieses Gerüstes haben eine erheblich verdickte Wand. Das Bindegewebe bildet unregelmäßige kleine und große, runde und ovale Hohlräume, welche von epithelialen Elementen ausgefüllt sind.

Das Epithel bildet solide Zellstränge und Schläuche und zeigt ein sehr wechselndes Bild. Da, wo die Schläuche in den Vordergrund treten, hat es eine hochzylindrische Gestalt, mit einem hohen durchscheinenden Protoplasmakörper, und sind die Zellgrenzen sehr deutlich, hier und dort ist das Epithel mehrschichtig, bisweilen regelmäßig, manchmal unregelmäßig angeordnet. Je nachdem diese Regelmäßigkeit der Zellen größer ist, liegen die Kerne mehr der Zellbasis genähert, sind rund oder oval, mittelgroß und haben eine gleichmäßig körnige, nicht sehr dunkle Chromatinzeichnung. In den unregelmäßigen Partien sind die Kerne größer, ihre Gestalt wechselnd, ebenso der Chromatingehalt, die Zellen sind des öfteren mehrkernig. Sonst finden wir Schläuche, meistens mit einem kleinen leeren oder von abgestoßenen nekrotischen Zellresten gefülltem Lumen, deren Epithelien niedriger cylindrisch oder kubisch sind, wo der Kern in der Mitte der Zelle gelagert ist, und die Zellgrenzen verwischt oder undeutlich. Auch in diesem Epithel gibt es Unregelmäßigkeiten verschiedener Art, diese sind aber so zahlreich, daß es nicht möglich ist, sie alle zu

beschreiben, und ich es für genügend halte, auf diese stark ausgesprochene Unregelmäßigkeit der Form und Größe usw. der Zellen hingewiesen zu haben. Die Kernteilungsfiguren sind hier zahlreich, es gibt aber auch Kerne mit eigentümlichen Degenerationsformen, welche dem Spiremstadium sehr ähnlich sind. Die Chromosomen sind zahlreich, eher kurz als lang. Außer diesen epithelialen Schläuchen, sehen wir solide Zellhaufen, deren Zellen eine Struktur aufweisen, wie oben beschrieben worden ist; sie liegen unregelmäßig im Gewebe verbreitet, zeigen Karyokinesen und Degeneration, Zellinklusionen und mehrere Stufen der Nekrose. Die Größe und Form sowie das Tinktionsvermögen der Zellen wie der Kerne gehen weit auseinander. Auffallend ist, daß stellenweise das Gewebe nekrotisch ist, an dieser Nekrose beteiligen sich epitheliale Elemente wie Bindegewebe. Die ganze Masse färbt sich mit Eosin rot, nur spärlich lassen sich die blauen Körnchen der zerfallenen Kerne auffinden. Mitten in diesen roten Massen sieht man vereinzelte multinukleäre Leukocyten. Von normalem oder krankhaftem Pankreasgewebe war in diesen Schnitten keine Spur zu entdecken. Der peripherische Teil der Geschwulst zeigt ein komplizierteres Bild, im besonderen dort, wo sich Tumor und Drüse gegenseitig begrenzen.

Im allgemeinen sind die Geschwulstzellen dieselben. Zwischen den Zellengruppen der Neubildung findet man verschiedenen Orts im Bindegewebsstroma Stellen, welche vom Pankreas herrühren. Es sind zusammengelagerte Zellen, in runde, ovale oder strangförmige Nester geordnet, manchmal auch ringförmig, obschon ein deutliches Lumen fehlt. Die Zellkerne sind dunkel, meistens rund, gleichgroß, der Basis der Zelle angelagert. Das Plasma dieser Zellen ist körnig, in den basalen Teilen basophil, wodurch sie sich deutlich von den Geschwulstzellen unterscheiden lassen. Sie sind kleiner als die normalen Pankreaszellen, man kann sie aber nicht erkennen und muß sie als Reste der Lobuli, welche von dem sklerotischen Bindegewebe auseinandergedrängt sind, deuten. In diesem Bindegewebe sind die Entzündungserscheinungen stärker als in der Mitte des Tumors. — Außer diesen als Tubuli zu deutenden Zellgruppen gibt es mehrere, aus drei oder zwei Zellen bestehend, deren Elemente deutliche Degeneration aufweisen und die letzten Reste des Pankreasparenchyms darstellen. Übergänge zwischen Pankreaszellen und Tumorelementen lassen sich nicht auffinden. — Anderen Orts ist die Grenze zwischen Tumor und normalem Drüsengewebe schärfer, ist das Wachstum ein weniger infiltratives, und werden die Drüsenschläuche der Bauchspeicheldrüse dicht aneinander gepreßt und der Länge nach gedehnt, im allgemeinen liegen sie weiter auseinander als normal, infolge des vermehrten interstitiellen Bindegewebes. In einer gewissen Entfernung von der Neubildung hat das Pankreas sein normales Aussehen beibehalten, mit Ausnahme einer an Stärke wechselnden Cirrhose. In diesem Teile der Drüse, dem Kopfe entsprechend finden wir keine, oder nur ganz vereinzelte Langerhanssche Inselchen. Die Cirrhose zeigt in den uns hier

beschäftigenden Schnitten ein sehr unregelmäßiges Bild. Das Bindegewebe hat stark zugenommen, ist im allgemeinen kernarm, obschon Leukocyten und Plasmazellen nicht fehlen. Das Bindegewebe ist nicht nur interlobulär gelagert, aber auch intertubulär vermehrt. Die Drüsenschläuche haben ihre normale Gestalt eingebüßt, die Zellen sind kleiner als die Pankreaszellen und haben nicht die Differenzierung in eine basophile und acidophile Protoplasmazone. Die Kerne sind pyknotisch und fast homogen. Die Ausführungsgänge sind von einem zirkulär angeordnetem hyalinen Bindegewebsmantel umgeben. Das Epithel ist ein- oder mehrschichtig, teilweise von seiner Unterlage getrennt und das Lumen mit den degenerierten Zellen gefüllt.

Das Epithel ist unregelmäßig, zeigt Karyokinesen, manchmal mit schönen achromatischen Spindeln. Mit Bestimmtheit sind keine Langerhansschen Inselchen aufzufinden, wohl gibt es Zellgruppen ohne Lumen, diese aber haben nicht das feine Reticulum und das acidophile Protoplasma und sind eher als Drüsenschläuche zu deuten. Auffallend ist, daß in jenen Teilen des Tumors, wo der adenomatöse Charakter am meisten ausgesprochen ist, die Schläuche mit einem hohen zylindrischen Epithel ausgekleidet sind, dem der normalen Ausführungsgänge ähnlich. Da, wo Tumor und Reste des Pankreas aneinandergrenzen, finden wir Stellen mit lokaler Zirkulationsstörung, die Kapillaren sind erweitert, von Blut strotzend; auch im Lumen verschiedener Drüsengänge liegen Chromocyten. Die tumorfreien Teile der Drüse zeigen ebenfalls ein wechselndes Bild. In einem atrophischen, sklerotischen Teile läßt sich folgendes nachweisen. Gehen wir von einem mittelgroßen Ausführungsgang, dessen Epithel von der Wand getrennt ist und das Lumen füllt, aus, so finden wir ihn von einem sklerotischen, stellenweise zellige Infiltration darbietenden Bindegewebe umgeben. Dasselbe findet man in größerer Entfernung, wo Reste von Tubuli, zwar stark verändert, sich noch erkennen lassen. Das Protoplasma dieser Zellen ist basophil, der Kern im allgemeinen dunkel, die Chromatinkörner deutlich. In der Nähe dieser Schläuche findet man ziemlich große Zellgruppen, bisweilen rund, manchmal oval, auch unregelmäßig gestaltet. Die Zellkerne sind dunkel, etwas kleiner als diejenigen der Drüsenepithelien, Unregelmäßigkeiten bestehen allerdings. Diese Gruppen sind von Bindegewebe umgeben, sie zeigen des weiteren ein feines Reticulum, reich an Kapillaren, welche in nach van Gieson gefärbten Schnitten deutlich zutage treten. Das Plasma dieser Zellen ist undeutlich, weist keine scharfe Grenze auf und färbt sich wenig intensiv. Diese Gebilde sind vergrößerte Langerhanssche Inseln, deren Kerne dunkler, größer und etwas verschiedener gestaltet sind als normal. Sie sind von dem umgebenden Stützgewebe scharf getrennt. In bestimmten Fällen kann es außerordentlich schwierig sein, diese Zellgruppen mit Gewißheit zu unterscheiden von Stellen mit lokaler Entzündung und zelligem Infiltrat, wo sich Plasmazellen, Lymphocyten usw. gehäuft haben. Meistens wird es doch wohl gelingen.

Diese hypertrophischen Langerhansschen Inselchen stehen nicht in Zusammenhang mit den Geschwulstelementen, ihre Größe, Gestalt, Lokalisation und ihr Tinktionsvermögen sind von diesen verschieden. Die Gefäßwände sind verdickt, das Lumen der Arterien ist klein. Die durchschnittenen Nieren zeigen nichts Abnormes.

An anderen Stellen des Pankreas, wo sich ebenfalls kein Tumor nachweisen ließ, ist das Gewebe homogen tingiert und lassen sich die Schläuche, Inselchen usw. nicht erkennen infolge einer postmortalen Veränderung des Organs (Autopsie 34 Std. p. m.). Die Metastasen in den Lymphdrüsen zeigen der Hauptsache nach dasselbe wie die primäre Neubildung, sie sind aber unregelmäßiger, die Zellen in stärkerer Wucherung, die karyokinetischen Figuren zahlreich, die Nekrose tritt in den Hintergrund. Die Zellteilungsfiguren sind scharf, die achromatischen Spindeln deutlich in allen Stadien vorhanden. Im interstitiellen Gewebe liegen viele Plasmazellen. Neben den adenomatösen Teilen kommen auch exquisit karzinomatöse vor.

Metastasen in der Leber. Die Lebergeschwülste werden von einem kernarmen faserigen Bindegewebe, in welchem die epithelialen Elemente eingebettet liegen, gebildet. Diese zeigen Schläuche und solide Zellnester. Die ersteren haben eine unregelmäßige Gestalt und sind mit einem niedrig zylindrischen, kubischen oder unregelmäßigen Epithel versehen. Es lassen sich keine Schläuche mit schönem, hohem, zylindrischem Epithel und scharfen Zellgrenzen, mit hellem Protoplasma und der Basis angelagerten Kernen auffinden, wohl aber Übergänge zwischen diesen und den vollständig unregelmäßig gebildeten. Das Protoplasma der Tumorzellen ist feinkörnig, zeigt eigentümliche hydropische und andere Degenerationsformen, wodurch außerordentlich eigentümliche Zellbilder entstehen. Zahlreich sind die Karyokinesen, in allen Stadien ungemein schön dargestellt. Auffallend sind ganz enorme Zellen mit einem stark entwickelten Protoplasma und sehr kompliziertem Kern. Diese Kerne sind chromatinreich, sie bilden dunkle Massen, manchmal $25 \times 60\ \mu$ groß. Andere große Zellen erreichen einen Querdurchmesser von $30 \times 40\ \mu$, ihre Kerne $18 \times 20$, die Kernkörperchen $4 \times 4\ \mu$. Häufig sind auch atypische Kernteilungen verschiedener Art; mit anderen Worten: die Polymorphie der Zellen und Kerne erreicht hier ihr Maximum. Eine bedeutende Nekrose finden wir in den Lebermetastasen nicht, wohl aber gehen Tumorzellen einzeln zugrunde, sowohl in den soliden Zellnestern, wie in den Schläuchen. Die Mannigfaltigkeit der Bilder ist hier eine derartig große, daß man jeden Augenblick neuen Formen begegnet und sie nicht alle beschreiben kann. Das Stroma zeigt wenig Entzündung, die Gefäße sind mittel zahlreich. Die am meisten ausgesprochenen Atypien findet man dort, wo die Geschwulst ins Lebergewebe hineinwuchert. Was die Grenzen dieser Metastasen anbelangt, so werden diese einerseits, und zwar nach der Peripherie der Leber hin, von der verdickten Leberkapsel gebildet, nach innen von dem völlig modifizierten Lebergewebe; dieses ist stellenweise

zusammengepreßt, andernorts degeneriert, die Zellen sind kernlos und als kaum erkennbare Reste zwischen den Ausläufern des Tumors gelagert. Das Protoplasma der Leberzellen ist verschieden von demjenigen der Geschwulstelemente, es ist mehr rot gefärbt, die Tumorzellen zeigen eine schwach basophile Reaktion ihres Protoplasma. Eine Wucherung der Leberzellen läßt sich nirgends auffinden. Am Rande der Geschwulst zeigt das präformierte Gewebe, stellenweise wenigstens, eine zellige Infiltration. Manchmal, und zwar an den Stellen, wo der Tumor ins Lebergewebe und in die Glissonsche Kapsel hineinwuchert, ist die Deutung des mikroskopischen Befundes eine schwierige, und damit wir diese lösen, ist es am besten, zuerst eine Beschreibung der tumorfreien Teile der Leber vorangehen zu lassen.

Das periportale Gewebe hat sich deutlich vermehrt samt den Gallengängen; um diese neugebildeten Pseudogallengänge herum hat sich ein zelliges Infiltrat entwickelt, und wenn das periportale Gewebe ein Infiltrat aufweist, ist es in der großen Mehrzahl der Fälle in der Nähe dieser Gänge lokalisiert, während die Venae normal sind und die Arterienwände allgemein verdickt. In den Acini findet man keine nennenswerte Bindegewebsvermehrung, vereinzelt gehen von der Kapsel dünne Stränge in die Acini hinein. Desgleichen sieht man am Rande der Glissonschen Kapsel Gallengänge in die Acini hineingehen, ohne daß es mir gelang, Übergänge der Leberzellen in die Gallengangsepithelien nachzuweisen, wie es z. B. Heineke gelang.

Das Epithel der Gallengänge ist ruhig, zeigt keine papillären Wucherungen. Das Lumen der Gallengänge ist verschieden, klein oder groß, die Epithelien einigermaßen abgeplattet, der Inhalt meistens gallig pigmentiert.

Trifft man jetzt im Schnitt einen Teil des präformierten periportalen Gewebes mit vermehrten und ausgedehnten Gallengängen, in welches der Tumor hineinwächst, so wird die Deutung des Bildes, wie gesagt, oft schwierig.

Ein nicht zu stark atypischer kleiner Tumorschlauch und ein erweiterter degenerierter oder gereizter Gallengang können einander ziemlich ähnlich sein, meistens läßt sich wahrnehmen, daß die Gallengänge, welche in der unmittelbaren Nähe der Geschwulst gelagert sind, Galle enthalten, während diese in den Schläuchen des Tumors auch bei der genausten Nachprüfung sich niemals nachweisen ließ. Des weiteren ist der Kern der Geschwulstzellen größer und unregelmäßiger, jener der Gallengangsepithelien kleiner und mehr homogen. In den sehr kleinen Metastasen ist auffallend, daß das Bindegewebe nicht infiltriert ist, wenn es der Tumormasse angehört, wenn es aber dem präformierten periportalen Gewebe entspricht, zeigt es des öfteren zellige Infiltration. Karyokinesen findet man nur in den Zellen, welche durch ihre Größe und Unregelmäßigkeit bestimmt als Tumorzellen gedeutet werden müssen. So ist es schließlich möglich, überall die Tumorzellen von dem Gallengangsepithel zu unterscheiden und fehlen typische Übergänge. In verschiedenen Schnitten finden wir Metastasen, von zwei oder drei Zellen gebildet, in

der Mitte eines Acinus gelagert. Diese Zellen liegen immer innerhalb eines kapillären Gefäßes; dasselbe ist der Fall, wenn wir sehr kleine Geschwulstkeime im periportalen Gewebe finden; die Endothelien sind sichtbar, das ganze Lumen von Zellen ausgefüllt.

Was das Leberparenchym anbelangt, so hat dieses die Folgen der chronischen Gallenstauung erfahren. Die intraacinösen Gallenkapillaren sind weit und manchmal ganz und gar mit Galle ausgefüllt. Auch die Leberzellen sind sehr reich an Gallenpigment, erreichen eine beträchtliche Größe, haben große, helle Kerne, sind manchmal sogar zweikernig. Diese großkernigen Leberzellen haben ein heller gefärbtes Protoplasma als die übrigen und sind des öfteren gruppenweise am Rande der Acini gelagert. Auch findet man Gallenpigment in mehreren Blutkapillaren. Am Rande des Tumors wird das Leberparenchym vernichtet und sehen wir die Zellen als kernlose, rot tingierte, gekörnte und gequollene Protoplasmamassen liegen, bis sie ganz und gar verschwinden. Auch diese Zellreste enthalten manchmal Gallenpigment, anderen Orts ist die Nekrose vollkommen.

Gallenblase. Die Wand der stark erweiterten Gallenblase ist ihres Epithels entblößt, die Oberfläche ulceriert, die Wand ist stark verdickt (7,5 mm) und zeigt das Bild einer chronischen Entzündung mit akuten Exacerbationen, mit Bindegewebsneubildung und Sklerose der Gefäße. Blutungen sind zahlreich. Von Tumor findet man keine Spur. In der dicken Wand liegen sehr sporadisch kleine Reste der normalen Schleimdrüschen. Teilweise ist die Wand nekrotisch, teilweise stark infiltriert.

## Fall 3.

Dieser Fall stammt aus dem Boerhaave-Museum. S. 45, C. 88/89. Das Sektionsprotokoll gibt folgendes. H. J. B., Mann, 60 Jahre alt. Gewicht 49 kg, Länge 1,70 m. Rigor mortis gering. Starke ikterische Hautfarbe. Auf dem Trochanter major einerseits eine Decubituswunde. Die Dura mater gelb, am Schädeldach adhärent, das letztere dick, mäßig blutreich. Die Pia, mäßig injiciert, läßt sich als zusammenhängender Lappen vom Gehirn trennen. Geringer Hydrocephalus internus. Die Plexus blutarm, etwas cystös. Cerebellum mäßig blutreich. Gewicht des Cerebrum 1530 g. Das Zwerchfell steht links in der Höhe der fünften, rechts der sechsten Rippe. Die Lungen collabieren nicht, das Herz bedeckend. In der linken Pleurahöhle 750 g einer hellen, gelben Flüssigkeit, der Unterlappen mit der Pleura parietalis verwachsen; rechts ebenfalls Pleuraadhäsionen, 250 g einer trüben, gelbbraunen Flüssigkeit mit Fibrinniederschlägen. Im Pericardium eine große Menge brauner Flüssigkeit. Das rechte Herz stark gefüllt. Auf der Vorderseite des rechten Ventrikels kleine Sehnenflecken. Das rechte Herz enthält gemischte Blutgerinnsel. Das Osteum venosum sinistrum für vier Finger durchgängig. Im linken Herzen weiche, rote Gerinnsel. Das Osteum venosum sinistrum läßt zwei Fingerspitzen passieren. Der Muskel zeigt Rigor. Die arteriellen Ostien schließen. Die Valvulae der Mitralis und der Aorta sind atheromatös. Das Endokard und die Klappen gelb. Der Herzmuskel ist braun, nicht verdickt. Im

rechten Herzen sind die Trabekel ein wenig hypertrophisch. Die Bronchialschleimhaut der linken Lunge mäßig injiciert, die Spitze emphysematös, der Unterlappen atelektatisch. In der rechten Spitze eine geschrumpfte Narbe, der Unterlappen fest, die übrigen Lappen ödematös. Der Wirbelsäule angelagert, unterhalb der Pleura, in der Höhe des zweiten Brustwirbels findet sich eine geschwulsthaltige Lymphdrüse vor. An der inneren Seite des Diaphragmas bestehen kleine, multiple Knötchen. In der Bauchhöhle eine schmutzig-trübe, grüne Flüssigkeit. Im linken Hypochondrium wird, den Rand der Leber überragend, ein großer gelber, höckeriger, mit der kleinen Kurvatur des Magens und der hinteren Fläche der Leber verwachsener Tumor sichtbar. Das Colon transversum und descendens sind teilweise mit der Geschwulst verwachsen. Die mesenterialen Lymphdrüsen sind nicht vergrößert. Die Milz ist in Adhäsionen fest eingeschlossen, schlaff, weich, blutarm. Die retroperitonaealen Lymphdrüsen sind vergrößert. Der Kapsel der rechten Niere aufgelagert finden sich kleine Tumorknötchen. Der Magen ist nicht erweitert, der Pylorus durchgängig. In der Mucosa, dem Pylorus nahe, ein ganz kleines Knötchen, desgleichen im Fundus, in der Cardia einige bohnengroße Höckerchen. In der Mucosa des Duodenums ebenfalls kleine Geschwülstchen. Unterhalb des Pylorus im Duodenum ein oberflächlicher Epitheldefekt. Die Gallenblase stark erweitert, 12,5×6 cm, ebenso die Gallengänge. In der Porta hepatis eine Geschwulst. Das Caput pancreatis hat sich in eine große gelblichgrüne, kindskopfgroße Geschwulst umgewandelt. Im Pankreasschwanz sind die Ausführungsgänge unregelmäßig erweitert. Die Gallenblase enthält schwarze Galle. Die Leber olivengrün, schlaff, enthält einige wenige Tumoren, kleinere und größere. Der Querschnitt zeigt ein feines Mosaik. Die Nieren ikterisch, sonst normal. Die Eingeweide normal. Der damalige mikroskopische Bericht war kurz und lautete: Die Pankreasgeschwulst ist ein kleinzelliges Karzinom mit gut entwickeltem Stroma, zur Nekrose geneigt. Das Leberparenchym hat seine Anordnung beibehalten, die Zellen enthalten Gallenpigment. Die feinen Gallenkapillaren sind von einer schwarzgrünlichen Galle ausgefüllt. Keine Zellnekrose. Die Niere ist ikterisch, die Zylinder in den Tubuli recti schwarzgrün gefärbt. Eine ausführliche Untersuchung verschiedener, mehreren Stellen entnommener Präparate lehrt mich folgendes:

Tumor im Pankreas. Dieser charakterisiert sich durch breite, solide Zellstränge, in einem faserigen Bindegewebe eingeschlossen. Die Zellen sind im allgemeinen gleich groß, Ausnahmen kommen vor, ihre Größe nähert sich jener der normalen Pankreaszellen. Das Protoplasma zeigt keine scharfen Grenzen, manchmal treten sie gar nicht zutage. Seine Struktur ist eine körnige, es tingiert sich nicht hellrot mit Eosin, sondern nimmt einen Stich ins Bläuliche an. In anderen Zellen ist die Struktur mehr schaumig oder netzartig, am deutlichsten in den hydropischen Elementen. Die Kerne sind bläschenförmig, die Kernmembran deutlich. In der Nähe dieser Membran hat sich das körnige Chromatin

etwas gehäuft, das Zentrum des Kernes ist heller und chromatinärmer. Manchmal findet man in der Mitte des Kernes ein Chromatinstückchen, durch feine Linien mit dem peripherischen Chromatin zusammenhängend. In vielen Kernen ist ein Nucleolus sichtbar, des öfteren sogar zwei. Bei starker Vergrößerung ist die Regelmäßigkeit der Zellen und Kerne geringer, sie zeigen deutliche Unterschiede in der Größe und Farbe. Am Rande eines derartigen Tumorbalkens liegen die Kerne näher aneinander und sind dunkler wie in der Mitte. In sehr vielen Zellsträngen tritt eine zentrale Nekrose in den Vordergrund; die toten Zellmassen färben sich intensiv mit Eosin, Chromatinkörnchen des zerfallenen Kernes sind noch sichtbar; diese Massen sind scharf von der lebenden Hülle getrennt, wodurch das Trugbild von Drüsenschläuchen mit mehrschichtiger epithelialer Wand und eigentümlichem körnigen Inhalt entsteht. Kernteilungen sind mäßig zahlreich, stellenweise sind die Unterschiede bedeutend, die Chromosomen sind dunkel, klein und dicht aneinandergereiht. In denjenigen Teilen des Tumors, welche im Begriff stehen, zu degenerieren, sind die Zellen und Kerne kleiner, ist das Protoplasma homogen rot gefärbt, der Kern ebenfalls homogen und pyknotisch.

Die dem Tumor benachbarten Teile des Pankreas zeigen erhebliche Abweichungen. Das Bindegewebe ist stark vermehrt. Am meisten fallen ins Auge die breiten, perilobulären Septen, welche ein, zwei oder mehr Lobuli zirkulär umfassen und von den übrigen isolieren. Dieses Bild gleicht dem der annulären Lebercirrhose vollständig. Das Bindegewebe dringt aber auch in die Lobuli hinein und umgibt manchmal jeden Tubulus für sich. Zwischen den Zellen der Tubuli, also intercellulär, findet man kein Bindegewebe; die isolierten Tubuli werden zusammengepreßt, man sieht kleine Schläuche, mit kleinen Zellen, ohne Lumen, die Zellen zeigen keine eigentliche Degeneration, nur eine gleichmäßige Atrophie. Die Langerhansschen Inseln sind groß, sie zeigen sich der Cirrhose sehr widerstandsfähig. Man findet Übergänge von den normal großen zu den sehr großen, welche (Ocular 2, Objekt 8, Leitz) ein ganzes Gesichtsfeld einnehmen. Ihre Zellen liegen weit auseinander, der Zellgehalt hat also nicht zugenommen. Das Protoplasma ist sichtbar, acidophil, die Grenzen sind unscharf, die Kerne meistens klein und dunkel, rund oder oval. Es gibt auch große, runde Kerne mit feinkörnigem Chromatin, welche etwas heller sind als die kleineren. Auch der Protoplasmakörper dieser großkernigen Zellen ist größer, bald scharf umschrieben, bald undeutlich. Die Ausführungsgänge zeigen zylindrisches Epithel, das manchmal von der Unterlage getrennt ist (Kunstprodukt). Das Epithel ist ruhig, zeigt keine Wucherung, keine Entzündung und keine Nekrose. Das Bindegewebe in der Nähe dieser Gänge ist nicht speziell konzentrisch gelagert, zeigt kein Infiltrat. Die infiltrierten Stellen des Bindegewebes gehören mehr den Venen oder liegen willkürlich zerstreut. In einer gewissen Entfernung der Geschwulst zeigt das Pankreas das Bild einer hauptsächlich perilobulären Cirrhose, welche aber auch intertubulär ist. Die Zellgruppen sind

klein, das Parenchym zu einem erheblichen Teil verschwunden. Auch hier sind die Langerhansschen Inseln widerstandsfähiger, sie sind des öfteren größer als normal, jedoch nicht reicher an Zellen, da die intercellulären Räume groß sind. Mehrere Inselchen liegen ganz frei mitten im Bindegewebe. Die Ausführungsgänge verhalten sich ruhig, das Epithel ist normal. Wucherung fehlt vollständig, so auch eine perisialangitische Entzündung. Falls sich in der unmittelbaren Nähe der Langerhansschen Zellgruppen ein zelliges Infiltrat, von Lymphocyten usw. gebildet, entwickelt hat, sind diese schwierig aufzufinden. Die Kerne der Zellen können vollkommen dasselbe Bild zeigen, nur ist der Protoplasmakörper der Zellen der Langerhansschen Inselchen stets größer, während derjenige der Lymphocyten nicht oder kaum angedeutet ist; das Kernchromatin ist körniger, im Lymphocytenkerne mehr homogen. In den extrem sklerotischen Teilen findet man nun Langerhanssche Inselchen; diese sind groß, die Zellen aber typisch, es kommen nur große und großkernige Elemente vor. Das Bindegewebe zeigt vereinzelte Fettgewebseinlagerungen mit kleinen Kalkkonkrementen.

Wo die Sklerose weniger intensiv ist und das Parenchym nicht vermindert, sehen wir die Tubuli nicht als umschriebene, mit einschichtigem Epithel versehene Gebilde, doch mehr als zellenreiche Massen ohne Lumen und ohne deutliche Tubulusanordnung. In diesen Parenchymzellen sind Kernteilungen nachweisbar. Ganz typische Zwischenstufen zwischen den Tumorzellen und diesen etwas unruhigen Pankreasepithelien lassen sich nicht auffinden, wahrscheinlich weil die Geschwulst so groß ist und lange existierte. Über die Metastasen in den verschiedenen anderen Organen läßt sich nichts berichten, da diese damals nicht aufgehoben waren.

---

Gehen wir zur Diagnose über, und fangen wir mit jener des ersten Falles an.

Wenn zwei Tumoren in zwei verschiedenen Organen sich vorfinden, so kommen verschiedene Möglichkeiten in Betracht. Erstens wäre es denkbar, daß beide Geschwülste ihr Entstehen einem dritten Tumor verdanken, also als Metastasen gedeutet werden müssen. Da hier jedoch bei der Sektion, welche vollständig gemacht wurde, kein primärer Tumor in anderen Organen sich auffinden ließ, und die gutartige cystische Entartung der Ovarien, deren Cysten mit einem ruhigen kubischen Epithel ausgekleidet waren, doch gewiß nicht als solchen betrachtet werden darf, so müssen wir auf diese Möglichkeit verzichten.

Es bleiben uns die drei folgenden übrig: a) primärer

Pankreastumor mit Metastase in der Leber, b) primärer Lebertumor mit Metastase im Pankreas, c) beide Tumoren primär. Ich glaube, daß wir infolge der genauen mikroskopischen Beschreibung zu einem Resultat kommen werden, wenn wir Größe, Wachstum, Lagerung der Geschwülste, das Verhalten der verschiedenen Tnmoren zueinander, als auch ihr Verhalten zu den präfomierten Gewebsarten usw. genau ins Auge fassen. In betreff des Tumors im Pankreas sei bemerkt, daß dieser infiltrierend wächst, nach mehreren Seiten hin während wir hier, worauf ich noch zurückkomme, alle Übergänge zwischen dem normalen Ausführungsgangsepithel und dem Tumorgewebe wahrnehmen können. Die Atypie der Zellen erreicht keinen bedeutenden Grad. Dieser Pankreastumor macht also ganz und gar den Eindruck eines an dieser Stelle aus dem präformierten Gewebe entstandenen; er ist größer als derjenige in der Leber, was aber hier wohl keinen großen Wert hat, da dieser Unterschied nicht sehr erheblich ist und innerhalb gewisser Grenzen die Metastasen größer sein können als die primären Tumoren.

Der Lebertumor ist kleiner, makroskopisch sehr scharf umgrenzt und besteht aus einem Gewebe, von dem kein einziger Übergang nach dem an dieser Stelle präformierten Gewebe festzustellen ist, namentlich nicht zu den Gallengängen; er hat ein Wachstum, welches ihn allmählich nach allen Seiten hin ausdehnen macht, das Lebergewebe komprimierend und zur Degeneration bringend. Die Zellformen dieser Geschwulst sind mehr verschieden und zeigen stärkere Atypie als diejenigen der Pankreasgeschwulst, was also völlig stimmt mit dem Gesetz der Anaplasie betreffs der Metastasen (Hansemann). Die Vascularisation dieser Lebergeschwulst ist unvollkommener als die des Pankreastumors, was wir in Metastasen des öfteren wahrnehmen können. Wo also der Charakter der Neubildung im Pankreas mit dem einer primären, der des Lebertumors mit dem einer metastatischen übereinstimmt liegt die größte Wahrscheinlichkeit vor, daß wir diese beiden Geschwülste in solchem Verhältnisse zueinander aufzufassen haben. Dazu kommt noch, daß primäre Lebertumoren im Pankreas meistens nicht oder sehr selten metastasieren; zwar

ist mehrmals konstatiert worden, daß Tumoren in der Leber, besonders die im Hilus befindlichen, Metastasen bilden in den am Hilus liegenden Lymphdrüsen und diese von hier aus per continuitatem weiter ins Pankreas hineinwachsen, oder daß der Lebertumor sofort mit diesem zusammen- und in dasselbe hineinwächst. Es sind davon in der Literatur Fälle bekannt, und ich secierte selbst zweimal einen ähnlichen Fall. Es folgert sich also aus den obigen Betrachtungen, daß die Möglichkeit a) hier zur Gewißheit geworden ist, und damit müssen wir die beiden übrigen fallen lassen, es wäre sonst von einem ätiologischen Standpunkt betrachtet nicht uninteressant gewesen, wenn wir beide Geschwülste als primäre hätten deuten können, worauf ich weiter unten noch zurückkomme.

Mit dieser Auffassung einer primären Pankrasgeschwulst und eines sekundären metastatischen Lebertumors kommen wir zu der genauen histologischen Diagnose, welche hier zweifelsohne lauten muß: malignes Adenom oder Adenokarzinom der Bauchspeicheldrüse. Von vornherein sei bemerkt, daß für diese Diagnose die Auffassung der Lebergeschwulst als Metastase wichtig ist. Betrachten wir einmal die Bilder des Pankreas mit seiner chronischen und akuten Entzündung Sekretstauung, Bindegewebsvermehrung und Tumorbildung, so wird jeder der mehrere dergleichen stark veränderte Organe gesehen hat, mir gerne zugeben, daß es außerordentlich schwer sein kann in einem konkreten Falle die Diagnose malignes Adenom zu stellen, und dann wird die Metastasierung uns von großem Nutzen sein. Jedoch auch ohne dieselbe kommen wir in diesem Falle zu dem genannten Resultat. Wo die eigentümliche Vermehrung der Drüsenschläuche, die einfachen papillären Wucherungen teilweise den Veränderungen im Pankreas zugeschrieben werden können, welche verursacht werden durch die besondere Form der chronischen interstitiellen Entzündung, die Cirrhose, wie es auch in der Leber vorkommt, da möchten zu starkem Widerspruch geneigte Personen die isolierten im Bindegewebe befindlichen Zellgruppen vielleicht als die Überreste des Parenchyms, das von der interstitiellen Entzündung heruntergebracht wird, betrachten und also die maligne Art des Tumors verneinen. Meiner Meinung nach kann ich diesen

Zweifel aufheben, indem ich auf die Tatsache hinweise, daß da, wo die letzten Überreste von Tubuli, in Bindegewebe gehüllt und voneinander getrennt, sich befinden, diese Zellen immer den Charakter ruhiger Pankreaszellen behalten haben und meist nur eine einfache Atrophie aufweisen, bisweilen mit Degenerationserscheinungen verbunden. Die im Bindegewebe gelegenen, von mir für Geschwulstelemente gehaltenen Zellen sind weit größer, bis zehnmal, haben unregelmäßige Kerne, verschieden an Größe, Form und Chromatingehalt, während der Protoplasmakörper eine bedeutende Größe erreicht hat. Auch ihre Anordnung ist eine andere als die der atrophischen Zellen der ehemaligen Acini. Ich meine also, daß die Diagnose Adenokarzinom hiernach gestellt werden darf und daß die Malignität nur bestätigt wird durch die Metastase. Nachdem dieses festgestellt ist, ist es von großer Bedeutung, zu versuchen, ob es möglich ist, dem Ausgangspunkt der Geschwulst nach zuspüren, und ich möchte auch dies bejahend beantworten. Wenn man die gangbaren Ansichten in betreff des Ursprungs des Pankreasadenokarzinoms überblickt, so findet man, daß bis vor verhältnismäßig kurzer Zeit zwei Ausgangspunkte angenommen wurden, nämlich das Epithel der Ausführungsgänge und das Epithel der Tubuli. Im allgemeinen soll das zylinderzellförmige Karzinom ausgehen von den Ausführungsschläuchen, das unregelmäßig polymorphzellige von den wirklichen Drüsenepithelien.

Für die Adenokarzinome, von welchen in der Literatur nur einzelne Fälle bekannt sind (Seehbohm, Ruggi u. a.) dürften mehr ausschließlich die Ausführungsschläuche in Betracht kommen. Neulich ist noch eine dritte Ansicht von Fabozzi geäußert worden über die Entstehung der kleinzelligen Pankreaskarzinome. Er behauptet für seine Fälle das Entstehen dieser Geschwülste aus den Langerhansschen Inselchen bewiesen zu haben und schließt seine Publikation mit dem etwas vorlauten Satz: „Aus meinen Ausführungen und Versuchen glaube ich den Schluß ziehen zu können — womit ich die Beobachtungen zahlreicher namhafter Forscher nicht umstoßen will — daß die Genese des primären Krebses des Pankreas fast stets in den Epithelzellen der Langerhansschen

deren Deutung als Metastasen unerschütterlich feststeht. Auf Grund dieser Tatsachen ist es in hohem Maße wahrscheinlich, daß wir es mit einem primären Pankreasadenokarzinom zu tun haben und die anderen Tumoren in den Lymphdrüsen und in der Leber als Metastasen betrachten müssen.

Da die Geschwulst im Pankreas eine ansehnliche Größe erreicht hat, ist es nicht wohl möglich, mit der geforderten Gewißheit den Ausgangspunkt zu bestimmen, dennoch behaupte ich, daß, wenn wir einmal angenommen haben, es liegt ein primäres Pankreasadenokarzinom vor, die Ausführungsgänge an erster Stelle als Ursprungssitz in Betracht kommen, weil die Schläuche der adenomatösen Teile der Neubildung solch schönes, regelmäßiges Zylinderepithel besitzen, völlig in Übereinstimmung mit dem der Ausführungsgänge. Diese beiden Epithelarten sind einander so ähnlich, daß, wenn die Tubuli infolge ihrer Unregelmäßigkeit, ihrer wechselnden Größe und ganz verwirrten Lagerung, nicht mehr als Tumorelemente zu erkennen wären, und nur nach der Art des Epithels ein Urteil zu fällen wäre, es völlig unmöglich sein würde, sie von den Ausführungsgängen zu trennen.

Einen letzten Beweisgrund für diese Auffassung glaube ich obendrein noch zu finden in einem ätiologischen Moment, namentlich in den Gallensteinen und der Cirrhose, worüber ich am Schlusse dieses Artikels einiges mitteilen werde. Auch hier stehen die Langerhansschen Inseln in keinem Zusammenhang mit der Genese der Geschwulst; sie waren wenig zahlreich, weder Degeneration noch Wucherung war zu konstatieren, höchstens eine mäßige Hypertrophie in den stark sklerotischen Teilen der Drüse.

Der dritte Fall läßt gleichfalls, was die Natur der Neubildung betrifft, keinen Zweifel. Wir haben ein zellreiches Karzinom vor uns, das in großen breiten Balken in einem Bindegewebsstroma liegt, und eine sehr ansehnliche Größe erreicht hat. Daß dieser Tumor ein primäres Pankreaskarzinom ist, ist sehr wahrscheinlich durch die große Dimension der in dieser Drüse gelegenen Geschwulst, welche so groß wie ein Kindskopf war, während einzelne als Metastasen aufzufassende Geschwülste in der Leber, in der Magenwand und in der Nieren-

zündungsherde liegen; nur bei starker Vergrößerung läßt sich dann nachweisen, was Zellen der Inseln sind, was mononucleäre Leukocyten, Plasmazellen oder junge Bindegewebszellen. Ihre Anzahl im normalen Drüsengewebe ist weder vermehrt, noch verringert. Einige mögen eine ziemlich große Dimension haben, wir dürfen aber nicht vergessen, daß die individuellen Unterschiede hier sehr groß sind, und daß noch wenig bekannt ist von dem Verhältnis zwischen dem funktionellen Zustand in dem sie sich befinden und ihrer Größe. Dieser Fall gibt also keine Veranlassung zu der Annahme die Langerhansschen Zellgruppen als Ausgangspunkt der Geschwulst aufzufassen.

Auch im zweiten Falle muß die Diagnose lauten Adenokarzinom. Folgt also die zweite Frage: in welchem Organ hat sich die primäre Geschwulst entwickelt? Der größte der Tumoren ist im Pankreas gelegen, kleinere multiple findet man in der Leber und in einigen Lymphdrüsen, während im Pankreas ein einziger Tumor ist; und obgleich die Anzahl selbstverständlich nicht entscheidend ist, gibt sie doch bereits einen Fingerzeig. Obendrein zeigt die Pankreasgeschwulst Stellen, wo der adenomatöse Charakter stark ausgesprochen ist, und wo dieses der Fall ist, sind die Schläuche mit schönem hohen Zylinderepithel ausgekleidet, das sich in vielen dieser Schläuche ruhig verhält, so daß es nicht zu unterscheiden ist von dem Zylinderepithel der großen Ausführungsgänge. Daneben kommen Teile vor, wo das Bild unregelmäßig ist und die Schläuche mit einem kubischen, unruhigen und atypischen Epithel ausgekleidet sind. Echte karzinomatöse Teile treten hier fast völlig zurück. In der Lymphdrüse, wo doch a priori die primäre Geschwulst nicht zu suchen ist, sehen wir, daß der adenomatöse Charakter der Neubildung noch vorhanden ist, daß aber das Unregelmäßige des karzinomatösen Charakters in den Vordergrund tritt; in den Lebertumoren erreicht dies aber sein Maximum und finden wir die Atypie der Elemente der soliden Zellgruppen im höchsten Grade, während auch noch zwar Schläuche mit unregelmäßigem kubischen Epithel vorhanden sind. Jedoch fehlen Tumorschläuche mit schönem, hohem Zylinderepithel ganz und gar. Dazu finden wir in der Leber, in den Acini und im periportalen Gewebe in Kapillaren gelegene Zellgruppen,

Rede ist. Hoffentlich werde ich noch Gelegenheit haben, auf die Verhältnisse dieser Langerhansschen Inselchen in einer späteren Veröffentlichung zurückzukommen. Wo nun eine maligne Entartung fehlt, dazu die Zellenanzahl keinesfalls erheblich, vielleicht gar nicht zugenommen hat und sogar die Vermehrung dieser Zellgruppen in bestimmten Abschnitten nur eine relative, keine absolute ist, wo weiter die Übergänge dieser Elemente zum Karzinom fehlen und die Karzinomzelle keine Verwandtschaft zeigt mit diesen spezifischen Zellen, da glaube ich sicher zu gehen, wenn ich in diesem Falle annehme, daß bei der Karzinombildung die Langerhansschen Inselchen keine führende Rolle gespielt haben. Ich möchte nochmals darauf hinweisen, daß man Gefahr läuft, wenn in cirrhotischem Pankreasgewebe Langerhanssche Inselchen erhalten sind, das Gewebe infiltriert ist und Lymphocyten, Plasmazellen und andere Entzündungselemente vorhanden sind, diese miteinander in Beziehung zu bringen und die Elemente als atypische Zellen dieser Inseln zu betrachten. Wo nun der Ursprung dieser Zellgruppen noch immer nicht feststeht, nicht mit Gewißheit entschieden ist, ob sie mit den Pankreasparenchymzellen aus einem mütterlichen Zelltypus hervorgehen, sie sich bei der Cirrhose so verschieden vom übrigen Gewebe verhalten, da glaube ich vorsichtig zu verfahren, wenn ich die Rolle, welche diese Elemente bei der Entstehung des Karzinoms spielen, als einigermaßen problematisch betrachte. Dazu kommen mir einzelne Tatsachen noch als wichtig vor, welche mich zwingen, Fabozzis Ansicht einigermaßen mit Vorbehalt anzunehmen, und zwar diese, daß wir mutmaßlich die Inselchen als ein hoch differenziertes Epithel auffassen müssen, zweitens daß sie nach Opies Untersuchungen und auch nach meiner eigenen Erfahrung zahlreicher sind im Schwanz und Corpus, als im Pankreaskopf, während die Karzinome größtenteils, ja zu einem sehr erheblichen Prozentsatz im Kopfe des Pankreas sich befinden. Meine Untersuchungen betreffs der Langerhansschen Inselchen nahm ich vor an etwa 25 Kranken verschiedenen Alters, welche verschiedenen Krankheiten erlagen. Schließlich ist mir eine Tatsache in Fabozzis Publikation sehr aufgefallen, nämlich daß in einigen von ihm beobachteten Fällen Metastasen

des Tumors in der Leber vorhanden waren, deren mikroskopische Untersuchung leider vermißt wird. Diese doch wäre an und für sich bereits interessant gewesen, hätte aber auch des Verfassers Ansichten größern Wert verliehen, wenn sie in positivem Sinn zu deuten gewesen wäre.

Haben wir also mit großer Wahrscheinlichkeit die Diagnose unserer Tumoren gestellt, und zugleich ihren Ausgangspunkt uns möglichst annehmlich vorgestellt, so muß den Veränderungen des Organs, in welchem die Geschwülste primär entstanden, noch ein Wort gewidmet werden.

In vorliegenden drei Fällen hat die Struktur des Pankreas sich in der Nähe der Tumoren sehr stark geändert, und sehen wir eine Vermehrung des Bindegewebes meist von Erscheinungen begleitet, welche als Entzündung aufgefaßt werden müssen. Die parenchymatösen Elemente litten durch den Druck der Neubildung, an allen Stellen aber durch die Bindegewebsvermehrung und die Entzündung. Jedoch nicht nur in der unmittelbaren Nähe der Geschwülste, sondern auch in einiger Entfernung, ja sogar am andern Ende der Organe sind Veränderungen, welche nicht auf sekundäre Erscheinungen infolge der Tumorbildung zurückgeführt werden dürfen, anwesend. Im ersten Falle besteht eine deutliche Cirrhose des Pankreas und zwar einer bestimmten Art, nämlich hauptsächlich in Zusammenhang mit den größeren und kleineren Ausführungsgängen. Diese sind in erster Linie umgeben von Bindegewebe, das bald sklerotische Veränderungen mehr in den Vordergrund treten läßt, bald wieder mehr akute und subakute Entzündungserscheinungen darbietet, wobei dann oft, bisweilen sehr intensiv, auch das Epithel der Ausführungsgänge sich geändert hat, abgestoßen ist, und multinucleäre Leukocyten zwischen den Epithelien liegen. Diese Sialangitis und Perisialangitis haben zu einer Cirrhose des Organs geführt, die in eine Linie zu stellen ist mit der periangiocholitischen Cirrhose der Leber, die wir dann auch in beiden ersten Fällen vorfinden, im ersten weniger stark als im zweiten, während bei beiden Patienten Gallensteine und Entzündung der Gallenblase und der Gallengänge konstatiert wurde. Der dritte Fall läßt eine andere Form der Cirrhose feststellen und zwar die perilobuläre Cirrhose, übereinstimmend mit der

annulären Cirrhose von Laennec in der Leber; diese Ausführungsgänge und ihre Umgebung sind hier nicht an dem krankhaften Prozeß beteiligt, sie sind frei von allen katarrhalischen Entzündungserscheinungen und nicht zirkulär umgeben von gewuchertem Bindegewebe. Auffallend ist nun in diesen Fällen in hohem Maße, daß, wo im Organ die perisialangitische Cirrhose auftritt, sich auch zu gleicher Zeit, wie oben dargelegt wurde, ein Adenokarzinom entwickelt hat, mit großer Wahrscheinlichkeit ausgehend von den Ausführungsgängen der Drüse; während in dem dritten Falle, wo wir eine perilobuläre Cirrhose finden, bei welcher die Ausführungsgänge keine Rolle spielen, jedoch mehr das Parenchym des Organs angegriffen ist, in völliger Analogie mit der atrophischen annulären Lebercirrhose, ein solides Karzinom entsteht, im Zellbau den Pankreasparenchymzellen ähnlich.

In den beiden ersten Fällen sind obendrein bei der Sektion Gallensteine und Katarrh der Gallenblase konstatiert worden: einmal lagen die Steine im Ductus choledochus und verstopften das Gefäß völlig, das andre Mal füllten sie zum Teile die Gallenblase, deren Wand starke Entzündung, Ulceration, Blutungen und chronische Anschwellung zeigte. Das Vorhandensein der Gallensteine mit Verstopfung des Ausführungsweges einerseits. Entzündung der Gallenblasenwand andrerseits ist für die Cirrhose des Pankreas sowie auch der Leber von großer Wichtigkeit. was besonders in der Neuzeit von französichen und englischen Forschern betont und bereits 1896 von Riedel gleichfalls mitgeteilt wurde. In Nothnagels Encyklopädie finden wir u. a. bei Oser folgendes: „Im Anschluß an Gallenstein, sagt Riedel, gibt es einen schweren entzündlichen Prozeß im Pankreaskopfe, der zur Bildung eines großen Tumors führt; es entwickelt sich eine eisenharte Geschwulst an bedenklichem Orte, an der Einmündungsstelle des Ductus choledochus und pancreaticus; ursprünglich durch fortgeleitete Entzündung entstanden, nimmt sie gewissermaßen selbständigen Charakter an, es dauert Monate, eventuell Jahre, bis sie sich nach Entfernung der Causa morbi zurückbildet. Die Entzündung entwickelt sich nicht bloß beim Stein im Ductus choledochus, sondern es genügt ein Konkrement in der Gallenblase." Wo nun in unseren Fällen ein so typischer Parallelismus zwischen der Form der Cirrhose

und der Art der Tumoren besteht, glaube ich hierauf die Aufmerksamkeit lenken zu müssen. Nicht, daß ich dieses Material genügend erachte, um vollständige Beweiskraft zu besitzen, die Anzahl der Fälle ist zu klein und muß vermehrt werden durch andere, möglichst früh zur Sektion kommende in der Art des ersten Falles, welcher der jüngste war, demgemäß auch das beste Resultat lieferte; weil hier das Verschließen der Ausführungsgänge und der vermutlich damit zusammenhängenden Sialangitis und Perisialangitis den Gallensteinen und nicht der Neubildung im Pankreaskopfe zuzuschreiben ist. Dies ist wichtig, da auch ein großer im Pankreaskopf liegender Tumor die Ausführungsgänge verschließen kann, wodurch Sekretstauung und Entzündung entstehen, und in dieser Weise, sekundär am Tumor, gleichfalls interstitielle Pankreatitis veranlassen können (Dieckhoff u. a.). Obgleich ich in diesem Augenblick nicht imstande bin, mich denjenigen anzuschließen, die den graduellen Übergang befürworten: Entzündung, Hyperplasie, Tumor, so bin ich doch überzeugt, daß in den obenerwähnten Fällen kein Zufall im Spiele gewesen ist, sondern die Sialangitis und die Cirrhose primär gewesen sind an der Tumorbildung.

Wo nun die Formen der Cirrhose stark verschieden sind in dem Sinne, daß im ersten und zweiten Fall eine perisialangitische Cirrhose besteht, und sich ein von den Ausführungsschläuchen ausgehendes Adenokarzinom entwickelt, im dritten Falle eine atrophische perilobuläre (annuläre) Cirrhose — wobei nach den gangbaren Ansichten das Parenchym an erster Stelle angegriffen ist und das Bindegewebe sich als Ausfüllungsgewebe bildet — vorhanden ist neben einer Neubildung, deren zusammensetzende Elemente Übereinstimmung zeigen mit den Pankreasparenchymzellen, da glaube ich, daß meine Wahrnehmungen eine starke Stütze sind für die Auffassung, welche einen Zusammenhang sucht zwischen Cirrhose und Neubildung, wobei der Cirrhose die Bedeutung eines ätiologischen, prädisponierenden Momentes gegeben wird. Daher wäre es interessant gewesen, wie ich im Anfange mitteilte, wenn wie im ersten Falle die Geschwülste in Pankreas und Leber beide als primäre Tumoren hätten betrachtet werden können; in den beiden Organen hätte dasselbe ätiologische Moment dieselben Folgen gehabt.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. VI.[1])

Fig. 1. Mittelstarke Sklerose des Pankreas, die Langerhansschen Inselchen erhalten, teilweise isoliert. Oc. 2, Obj. 2, Leitz.
Fig. 2. Starke Sklerose, Vermehrung der Drüsenschläuche, Infiltrat. Kleine papilläre Wucherungen des Epithels. Oc. 2, Obj. 2.
Fig. 3. Deutliche Vermehrung und Wucherung der Drüsenschläuche. Oc. 2, Obj. 4.
Fig. 4 u. 5. Normaler Ausführungsgang und normaler Tubulus. Oc. 2, Obj. 8.
Fig. 6. Hypertrophischer Ausführungsgang mit großen Epithelien. Oc. 2, Obj. 8.
Fig. 7. Ausführungsgang mit starker Zellproliferation. Oc. 2, Obj. 8.
Fig. 8. Wucherndes Epithel eines Ganges in einem relativ normalen Teile des Pankreas. Oc. 2, Obj. 4.
Fig. 9. Starke Sklerose des Pankreas. Ausführungsgänge und Langerhanssche Inselchen sind erhalten. Oc. 2, Obj. IV.
Fig. 10. Teil eines metastatischen Tumorschlauchs der Leber. Oc. 2, Obj. 8.
Fig. 11. Metastase des Adenokarzinoms in der Leber. Oc. 2, Obj. 4.
Fig. 12. Grenze zwischen Tumor und Leber, intraacinöse Sklerose Oc. 2, Obj. 8.
Fig. 13. Riesenzelle mit multiplen oder komplizierten Kernen. Oc. 2. Obj. 8.
Fig. 14. Karzinom des Pankreas. Oc. 2, Obj. 8.
Fig. 15. a. Langerhanssche Insel, b. Pankreasparenchym, Oc. 2, Obj. 8.

---

# XVI.

# Die sogenannte kongenitale Pylorushyperplasie eine Entwicklungsstörung.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Göttingen.)

Von

Dr. Torkel,

Assistenten des Instituts.

(Hierzu eine Textfigur.)

---

Die Literatur über die sogenannte gutartige Pylorushyperplasie hat in den letzten Jahren von den verschiedensten Seiten eine wesentliche Bereicherung erfahren. Fast ausnahmslos sind

[1]) Die Fig. 1—13 rühren von dem ersten Falle her, 14 und 15 von dem dritten.

es Beiträge zur festeren Skizzierung des dabei vorliegenden klinischen Bildes. Den Rest nehmen Mitteilungen neuer operativer Methoden zur Behandlung der erwähnten Veränderung ein oder Demonstrationen und Beschreibungen von Kranken der erwähnten Art. Die pathologisch-anatomische Seite hat weniger Berücksichtigung erfahren. An der Hand eines hierher gehörigen Falles möchte ich mir deshalb erlauben, an dieser Stelle auf die Frage nach der pathologischen Bedeutung der kongenitalen Pylorushyperplasie näher einzugehen und vor allem eine Begründung der in der Überschrift als Entwicklungsstörung charakterisierten Natur der erwähnten Affektion zu geben.

Das vorliegende, uns von Herrn Dr. Mahrt in Bremen in liebenswürdigster Weise zur Verfügung gestellte Präparat, Magen und Duodenum, stammt von einem vier Wochen alten, unehelichen polnischen Kinde, das gleich von der Geburt an gebrochen haben soll. Erst wenige Tage vor dem Tode kam es in die Behandlung von Dr. Mahrt, der an dem Kinde mehrmaliges Erbrechen am Tage feststellte. Der Ernährungszustand war verhältnismäßig gut, Stuhlgang täglich, von normaler Beschaffenheit. Wohl infolge unzureichender Nahrungsaufnahme starb das Kind. Die Bauchsektion ergab einen tumorartig verdickten Pylorus, dessen Lumen fast Griffelstärke besaß. Der Dickdarm war zusammengefallen. Im Dünndarm waren wenig Kotmassen. Duodenum und Magen sind in der gewöhnlichen Weise aufgeschnitten. Legt man die Magenhälften wieder zusammen, so fällt an der Vorderseite des Magens eine tumorartige Verdickung auf, die in der Pars pylorica des Magens beginnt, sich zum Pylorus hin ausdehnt und scharf gleichzeitig mit diesem sich gegen das Duodenum absetzt. Dieselbe ist am Magen etwa doppelt so breit als der Pylorusdurchmesser. Der Wulst prominiert nicht so, daß man daraus auf einen zwischen Muscularis und Serosa, d. h. subserös gelegenen Sitz schließen würde. Es gewinnt vielmehr ganz den Anschein, als ob er in der Magenwand selbst läge. Die Serosa von Magen und Duodenum ist glatt und glänzend. Entzündungserscheinungen fehlen, auch im Bereich der tumorartig vorgewölbten Partie. Der Magen ist nicht erweitert, oder richtiger, seine Größe steht innerhalb der physiologischen Grenzen.

Die Schleimhaut des eröffneten Magens ist blaß, glatt, leicht ödematös. Entsprechend der vorhin beschriebenen Stelle besteht am Pylorus und in der angrenzenden Magenwand eine, in der Richtung des Magens gemessen, 2,5 cm lange, am Magen 2,7 cm breite, 0,5 cm hohe Vorwölbung. Sie ist flach, leicht nabelartig gedellt. Nach dem Duodenum hin fallen die Ränder derselben ziemlich scharf, lippenförmig überhängend, ab. Vom Duodenum gesehen, bietet der Pylorus das Bild einer kleinen, in die Vagina hineinragenden Portio uteri. Die Pylorusöffnung ist sehr eng, etwa für einen dünnen Griffel durchgängig. Während der Wulst den Pylorus ringförmig umgreift, geht er nur in die Vorderwand des Magens über. Der Übergang in die Magenwand ist nach dem Fundus und der großen Curvatur zu ein allmählicher. Nur nach der kleinen Curvatur zu setzt sich die tumorartige Verdickung im Anschluß an den Pylorus zunächst in gleicher Weise wie gegen das Duodenum scharf ab, um weiter funduswärts wieder allmählich gegen die Magenwand hin abzunehmen. Die Schleimhaut zeigt über den verdickten Teilen die gleichen Verhältnisse, wie über den übrigen Magenabschnitten. Defekte, Trichterbildung, Öffnungen und dergleichen sind mit bloßem Auge nicht erkennbar. Auf der Höhe der Wulstbildung bildet die Schleimhaut drei Falten, von denen die eine sich bald wieder glättet, während die beiden anderen, rüschenartig nebeneinander verlaufenden sich gegen den Pylorus hin vereinen. Wie der Durchschnitt durch den Pylorus, sowie Einschnitte in die Schleimhaut in nächster Nähe der veränderten Partie lehren, besteht über dieser eine erhebliche Schleimhautverdickung. Die tumorartig veränderte Magen- und Pyloruswand besteht auf dem Durchschnitt anscheinend nur aus Muskulatur, die in ihrer Anordnung ungefähr diejenige des Darmes nachahmt. Dünne Bindegewebssepten grenzen die Muskelbündel gegeneinander ab. Der Wulst fühlt sich fest an und ist auf seiner Unterlage nicht verschieblich.

Das Duodenum zeigt bezüglich seiner Weite, Schleimhautbekleidung und Wand nichts Abnormes.

Um das Präparat möglichst unversehrt zu erhalten, werden Magen und Duodenum in toto in Zenkerscher Flüssigkeit fixiert, darauf der ganze veränderte Bezirk mit seiner Umgebung

exzidiert und senkrecht zur Verlaufsrichtung des Darmes in Scheiben zerlegt. Celloidineinbettung, Dreifarbenfärbung mit Hämalaun, van Gieson, Orange. Die genannte Schnittrichtung wird gewählt, um mit Rücksicht auf die Angaben von Magnus-Alsleben die oben erwähnten Schleimhautfalten besser in den Schnitt zu bekommen.

Schon bei der Zerlegung der tumorartig veränderten Stelle zeigt sich, daß eine scharfe Grenze derselben gegen die Magenwand nicht besteht, also eine Ausschälung des ganzen Komplexes nicht möglich gewesen wäre.

Wenn wir nun bei der Durchsicht der mikroskopischen Präparate von der Magenseite her beginnen, so ergibt sich folgendes:

Die Muscularis nimmt allmählich an Dicke zu, und zwar betrifft diese Zunahme vor allem die Ringsmuskulatur. Die Bündel derselben werden höher, aber verhältnismäßig nur wenig breiter und sind dort, wo wir die ausgesprochen tumorähnliche Verdickung vor uns haben, etwa verdoppelt. Dann wächst die Muskulatur sehr rasch auf das Vierfache und erreicht als Maximum etwa das Sechsfache der Magenwanddicke. Wie erwähnt, resultiert der „Muskeltumor", wie wir ihn einmal nicht ganz korrekt nennen wollen, hauptsächlich aus einer Zunahme der Ringsmuskulalur. Man kann deren charakteristische Gliederung bis ins Zentrum des Wulstes hinein verfolgen; dann verlieren die Muskelbündel auf dem Querschnitt die „Kastenform" nach und nach. Die Muskelbündel erscheinen mit ihren obersten Lagen nach dem Zentrum zu verschoben; die bindegewebigen Septen reichen nicht mehr so tief, sie gehen nicht mehr senkrecht, sondern spitzwinklig zur Serosa. Die an die Längsmuskulatur anstoßenden Lagen verschmelzen allmählich zu einer einzigen, immer breiter werdenden Schicht. Es bleibt auf diese Weise der Bau der Muscularis interna in seinen Grundzügen erhalten, er verliert aber das Regelmäßige, Geordnete und ist an verschiedenen Punkten nur an der erhalten gebliebenen ursprünglichen Faserrichtung noch erkennbar. Ihre Abgrenzung gegen die der Submucosa der unveränderten Magenwand entsprechende Außenschicht bleibt indessen überall deutlich.

Diese aus der Längsmuskulatur des Magens hervorgegangene Außenschicht der Muskelverdickung nimmt von der Magenseite her allmählich an Dicke zu, aber nicht in dem entsprechenden Maße, wie die Muscularis interna. Sie gewinnt etwa das Dreifache der ursprünglichen Mächtigkeit. Im Bereich des Muskelwulstes verflechten sich dann die aneinander grenzenden Lagen der aus der Muscularis interna und externa stammenden Fasern und nur die peripherischen Züge, an Stärke der ursprünglichen Muscularis externa etwa gleichkommend, laufen in unveränderter Weise weiter.

Ganz allmählich, in ähnlicher Weise wie bei der Muskulatur, nimmt auch der Höhendurchmesser der Schleimhaut zu. Entzündungserscheinungen fehlen in Mucosa und Submucosa.

Es ist zunächst also nichts weiter erkennbar, als eine besonders auf die Muscularis interna beschränkte Muskelhyperplasie mit gleichzeitiger Verdickung der zugehörigen Schleimhaut.

Nachdem ungefähr 0,3 cm der tumorartigen Verdickung ausschießlich das geschilderte Bild der Muskelhyperplasie dargeboten, werden dicht unterhalb der Submucosa und in nächster Nähe der äußeren Muskelschicht, also an zwei Stellen, in der zirkulär verlaufenden Muskulatur leicht cystisch erweiterte Drüsenlumina sichtbar. Beide haben etwa längsovale, annähernd dreieckige Form, das obere ist außerdem noch leicht eingebuchtet. Hier wie dort wird die Auskleidung durch ein hohes einschichtiges Cylinderepithel besorgt, dessen längsovale große Kerne im basalen Zelldrittel reihenförmig angeordnet sind, und das durch einen schmalen Bindegewebssaum von der umgebenden Muskulatur getrennt ist.

Zur genaueren Feststellung der Natur dieser Hohlräume wird der nun folgende Teil des Tumors in Serien zerlegt. Dabei ergibt sich, daß wir auf einen kleinen Drüsenkomplex gestoßen sind, in dessen Beschreibung wir hiermit eintreten wollen.




Durchschnitt durch die Pyloruswand.

Lupenvergrößerung. m = Muskulatur, s = Schleimhaut. Die punktierten Linien zeigen die Ausdehnung an, welche die im Präparat sichtbaren Drüsenkomplexe in anderen Schnitten erreichen.

Beginnen wir mit der Verfolgung des in der Nähe der Submucosa gelegenen Drüsenlumens. Schon die nächsten Schnitte bringen Aufklärung über seine Natur. Wir treffen nämlich auf einen Drüsengang, von dem sich zwei kleinere, gleichartige abzweigen und der selbst sich an seinem

unteren Ende in zwei Äste teilt. Daneben liegen, nur durch eine schmale Tunica propria davon geschieden, schräg- und quergetroffene sowie nur eben angeschnittene Drüsenlumina sowie die Wand eines neuen Ganges. Der Hauptgang besitzt ebenso wie die Drüsenlumina ein hohes einschichtiges Zylinderepithel mit großen, längsovalen Kernen, die in der unteren Zellhälfte aufgestellt sind. Das Zellprotoplasma derselben ist schwach orange gefärbt. Sekret ist nirgends erkennbar. Jeder Drüsengang besitzt eine deutlich ausgebildete Tunica propria. Außerdem noch ist der ganze, auf dem Durchschnitt oval erscheinende Drüsenbezirk von einer gemeinsamen Bindegewebshülle umscheidet, in der indessen auch spärliche glatte Muskelfasern liegen. Wir haben also eine zusammengesetzt-tubulöse Drüse vor uns.

Etwas unterhalb von ihr und mehr dem Zentrum des Schnittes zu, von der beschriebenen Drüse durch ein breites Muskelbündel getrennt, liegt ein ganz ähnlich gebauter Komplex tubulöser Drüsen. Diese beiden Drüsenhaufen rücken in den nächsten Schnitten zentralwärts und in schräger Richtung immer näher an die Submucosa heran, bis sie unter die oben erwähnten Schleimhautfalten reichen, unter der sich die Submucosa, im Einzelbild betrachtet als solider Zapfen, plastisch betrachtet als Leiste in die obersten Schichten der hyperplastischen Muskulatur hineinsenkt. Der untere Drüsenhaufen vereinigt sich dann durch zwei kurze Gänge mit einem kleineren, in dem Submucosazapfen hart an der Muskulatur gelegenen gleichartigen dritten Komplex und beide treten außerdem noch durch Vermittelung einiger kurzer Drüsengänge mit dem eingangs beschriebenen in Verbindung.

An dem Bau der Drüsen treten dabei gleichfalls Veränderungen auf. Die großen Gänge freilich bleiben im großen und ganzen unverändert. Ihr Volumen nimmt höchstens eine Spur zu. Aber an den um sie herum angeordneten sekretorischen Drüsenabschnitten werden die Zellen blasig aufgetrieben, gegen hochzylindrisch wie früher; sie sehen hell aus und färben sich mit Orange kaum oder nur schwach. Die Kerne erscheinen kleiner, queroval und sind platt an den Zellboden gedrückt. Kurz, wir sehen die Drüsen im Zustand der Sekretion. Es würde schwer, wohl unmöglich sein, einzelne Drüsenlumina jetzt von ähnlich getroffenen Drüsen der in Sekretion befindlichen, den Muskelwulst überziehenden Schleimhaut zu unterscheiden.

Neben den beschriebenen, infolge der großen, wenig gefärbten Epithelien hell aussehenden Feldern sind inzwischen bei schwacher Vergrößerung als einförmig dunkel imponierende neue Zellbezirke aufgetreten. Sie sind im Bild von mannigfachen Formen. Meist sind es Teile eines Kreises Sie sind zum weitaus größeren Teile in dem mehrfach genannten Submucosazapfen gelegen, den sie bis dicht an die darunter herziehende Muskulatur ausfüllen. Andrerseits ragen sie in der Submucosa hoch hinauf, füllen die Submucosa der höheren Schleimhautfalte völlig aus und reichen dabei allenthalben bis dicht an die Muscularis mucosae heran. Ein kleiner

Teil liegt wie ein bohnenförmiger Lappen in der Submucosa oberhalb des zuerst beschriebenen Drüsenhaufens. Er ist von diesem durch ein breites Muskelband geschieden. Aber indem beide Bezirke nach dem Submucosazapfen hinrücken, stoßen sie nach und nach mit ihren Spitzen aneinander und verbinden sich durch mehrere kurze Gänge.

Wie sich bei starker Vergrößerung ergibt, sind auch diese dunklen Felder Drüsenkomplexe. Ihre Zellen sind indes um die Hälfte und darüber kleiner als die der als helle Felder beschriebenen tubulösen Drüsen. Sie sind kurz, gedrungen. Ihr Protoplasma hat sich entweder ganz dunkelorange gefärbt, oder, und zwar in den zahlreicheren Fällen, einen leichten Ton von Hämalaun statt dessen angenommen. Die Kerne sind plump, dick, fast so groß, als die Zellen selbst — daher auch das dunkle Aussehen dieser Bezirke. Ein Drüsenlumen ist indessen meist erkennbar; freilich ist es sehr klein. Oft liegen aber auch die Epithelien so dicht, daß ein Lumen kaum vorhanden scheint. Man könnte dann glauben, undefinierbare Epithelhaufen vor sich zu sehen, in denen sich die Kerne auf blauviolettem Grunde nebeneinander drängen — denn gerade in diesen Bezirken nehmen die Epithelien statt der Protoplasmafärbung Orange die Kernfarbe Hämalaun an. Daneben sieht man aber häufig auch in diesen Feldern deutliche Drüsenlumina, sowie kurze, meist gewundene, von den beschriebenen gedrungenen, plumpen Epithelien ausgekleidete Gänge, hier und da, bald mehr bald weniger oft, als Verbindungsglieder der dunklen Felder untereinander oder mit hellen Zellbezirken figurieren.

Zu den eben beschriebenen Drüsenbezirken treten in den folgenden Schnitten noch drei neue hinzu. Sie sind, wie die vorigen, von tubulösem Bau und sehen ihnen sehr ähnlich. Nur liegen sie im Zentrum der hyperplastischen Muskulatur und weisen radienförmig nach unten zur Serosa hin abgehende Ausläufer auf, deren Endkolben teils unter die Serosa, teils seitlich weit in die Muskulatur hineinreichen. Nach oben rücken diese Drüsenbezirke allmählich zusammen, kommen schließlich ganz nebeneinander zu liegen, sind aber durch Bindegewebe scharf gegeneinander abgesetzt. Ihr Volumen nimmt dabei ständig zu.

Wie nun die Betrachtung der folgenden Serien ergibt, stehen alle diese Hauptkomplexe mit je einem, und zwar nur einem Ausführungsgange, dessen Bau sich in nichts von den übrigen Drüsengängen unterscheidet, mit der Magenschleimhaut in Verbindung. Die Gänge münden am Boden der Magendrüsen. Im ganzen lassen sich bei der Durchsicht der ganzen hyperplastischen Partie acht Ausführungsgänge mit ebenso vielen zugehörigen Drüsenkomplexen feststellen. Die oben beschriebenen, bei schwacher Vergrößerung als dunkle Felder erscheinenden Drüsenkonglomerate sind dabei nicht mitgezählt. Diese haben vielmehr eigene Ausführungsgänge mit einem einschichtigen, plumpen Epithel, dessen Bau dem der zugehörigen drüsigen Bezirke ganz analog ist.

Der Bezirk, innerhalb dessen sich diese drüsigen Elemente finden, ist relativ klein im Vergleich zur Größe des ganzen tumorartigen Muskel-

wulstes. Er hat am gehärteten und eingebetteten Präparate nur die Dicke von 0,3 cm.

Als einen Nebenbefund in unseren Schnitten möchte ich das Vorkommen von Riesenzellen erwähnen. Dieselben liegen an mehreren Stellen, einzeln oder zu zweit und dritt in der Muskulatur, meist in der Nachbarschaft jungen Bindegewebes. Eine Anlagerung an die beschriebenen Drüsen fand sich nicht. Einschlüsse ließen sich in ihnen gleichfalls nicht erkennen. Wir können aus ihrem Vorhandensein also nur auf ein, wahrscheinlich durch lokale Ernährungsstörungen bedingtes Zugrundegehen von Teilen der Muskelhyperplasie schließen, ohne genaueres darüber angeben zu können. Der leider nirgendwo zu erbringende Nachweis der Anlagerung von diesen Riesenzellen an die Drüsenmißbildungen wäre im Hinblick auf die Frage der Selbstheilung der Karzinome durch Riesenzellenbildung, in modifizierter Form auf unser Präparat angewandt, sehr interessant gewesen.

Wie bereits erwähnt, nehmen die beschriebenen drüsigen Gebilde am gehärteten Präparat nur einen 0,3 cm dicken Bezirk des ganzen Präparates ein. Der weitaus größere, restierende Teil des tumorartigen Wulstes ergibt bei der Durchsicht der mikroskopischen Präparate dagegen nur eine Muskelhyperplasie, an der sich in analoger Weise, wie bei der Magenwand, deutlich eine durch Septen geteilte zirkuläre Innen- und eine senkrecht dazu verlaufende Außenschicht erkennen lassen.

Von den drüsigen Bestandteilen zunächst abgesehen, zeigt also das Präparat alle diejenigen Eigenschaften, welche als charakteristisch für die sogenannte kongenitale Pylorushyperplasie beschrieben sind. Es ist unzweifelhaft eine angeborene Veränderung, denn sie stammt von einem vier Wochen alten Kinde, das seit der Geburt Stenoseerscheinungen dargeboten hatte, und ist so hochgradig, daß die Annahme einer extrauterinen Entwicklung derselben völlig unwahrscheinlich ist. Wie in allen beschriebenen Fällen setzt sich der Wulst, der konzentrisch den Pylorus verdickt, gegen das Duodenum scharf ab. Er ragt, um den gewöhnlich dafür angegebenen Ausdruck anzuwenden, „wie eine Portio“ in dasselbe hinein. Es gelingt jedoch nicht, die Grenze etwa so zu fixieren, daß eine Möglichkeit seiner Ausschälbarkeit damit bewiesen wäre. Vielmehr gehen, wie an der Magenseite, die Muscularis interna und externa, erstere in stärkerem Grade, in die tumorartige Verdickung über. Der Übergang erfolgt am Duodenum nur ziemlich schnell, während von der Magenseite her ein mehr allmähliches Anwachsen des Muskelwulstes stattfindet. Es deckt sich auch mit dem fast allgemein erhobenen Befund, daß die

Verdickung sich nicht konzentrisch um die Pars pylorica des Magens legt. sondern deren Vorderfläche bevorzugt. Auch gegen den Magen hin läßt sich eine scharfe Grenze nicht konstruieren, es sei denn, man betrachtete das Aufhören des regelmäßigen Baues der Magenwandmuskulatur als solche. Die an den „Muskelwulst“ anstoßenden Magenteile sind hypertrophisch; die Schleimhaut über ihm verdickt. Infolge der besonderen Beteiligung der inneren Muskelschicht an der Bildung der Pylorushyperplasie springt die tumorähnliche Partie in das Lumen des Pylorus vor und beschränkt so dessen Weite auf ein Minimum. Die geschwulstartige Verdickung des Pylorus ist kein Myom. wie es von mancher Seite genannt wird, überhaupt kein Tumor, sondern nur eine lokale. auf den Pylorusring und einen Teil der angrenzenden vorderen Magenwand beschränkte Hyperplasie der Muskulatur, deren charakteristischer Aufbau überall innerhalb des Muskelwulstes erkennbar bleibt. Gerade auf letzteren Umstand glaube ich besonders hinweisen zu müssen. da ich eine entsprechende Angabe nirgends fand. aber bei einem anderen, mir zur Verfügung stehenden Fall von Pylorushyperplasie ohne die oben beschriebenen drüsigen Bildungen den gleichen Bau festzustellen vermochte.

Innerhalb dieser Hyperplasie nun liegen. auf einen kleinen Raum zusammengedrängt. zwei Arten von Drüsenhaufen, dunkle und helle. Man könnte leicht geneigt sein, nach der Beschreibung oder nach Betrachtung mit schwächeren Vergrößerungen, diese kleinen Komplexe dunkler Drüsen für versprengtes Pankreasgewebe zu halten, zumal gerade im Pylorusteil des Magens solche Befunde schon öfter erhoben sind. Vergleichungen mit abgesprengtem Pankreas in Magen, Duodenum und Dünndarm. sowie mit embryonalem Pankreas ergeben indessen deutliche Abweichungen im Bau der einzelnen Drüsenzellen sowie der Drüsenläppchen und Drüsengänge. Noch bedeutsamer erscheint das an mehreren Stellen an ihnen zu beobachtende Hervorgehen kleinster drüsiger Bezirke, deren Bau sich in nichts von demjenigen der Drüsengänge jener als „helle Felder“ beschriebenen großen Komplexe unterscheidet. Solche mit großen Epithelien versehene Drüsenläppchen gehen gewöhnlich ganz unvermittelt aus den dunklen aus kleinen

plumpen Zellen bestehenden hervor. Ich glaube deshalb nicht fehl zu gehen, wenn ich annehme, daß wir nur ein verschiedenes Entwicklungsstadium derselben Drüsenart vor uns haben. Darin bestärkt mich ferner die an mehreren Stellen sichtbare Verbindung der dunklen und hellen Drüsenkomplexe durch kurze, von plumpen mit Hämalaun gefärbten Epithelien gebildete Drüsengänge sowie der Umstand, daß sich die regellosen Felder bei Anwendung starker Vergrößerungen in sehr dicht gelagerte, in allen erdenklichen Richtungen getroffene tubulöse Drüsen mit nur eben sichtbarem Lumen auflösen lassen. Ob es sich dabei um noch in der Entwicklung oder aber bereits in Rückbildung begriffene Drüsen handelt, möchte ich nicht entscheiden. Als die wahrscheinlichere Annahme erscheint mir die erstere, besonders mit Rücksicht auf die Protoplasmafärbung durch Hämalaun, die ich bisher nur an wachsenden Zellen zu beobachten Gelegenheit hatte.

Durch den Nachweis der morphologischen Identität aller hier in Betracht kommenden drüsigen Gebilde wird die Beantwortung der Frage nach der Herkunft dieser Gebilde sehr vereinfacht. Es sind keine Tumoren, keine Adenomyome oder Adenome, wie sie Magnus-Alsleben bezeichnet, mit dessen fünf veröffentlichten Fällen ich den meinigen für gleichartig halte. Ihnen fehlt, wie auch den Fällen von Magnus-Alsleben das wichtigste Charakteristikum des Tumors, die Abgeschlossenheit in sich. Die Gebilde münden ja sämtlich durch einen Gang frei in die Schleimhaut. Das einzige mir bekannte sichere Adenom am Pylorus bleibt also das von Cohen, das sich im Anschluß an abgeschnürte Stückchen Pankreasgewebes entwickelte. Ich halte vielmehr die drüsigen Gebilde unseres Präparates für mißbildete Brunnersche Drüsen, die kongenital abgesprengt wurden und sich deshalb mangelhaft entwickelten. Für Brunnersche Drüsen spricht vor allem der ganz ähnliche Bau, sowie die Nähe des typischen Standortes derselben und die Erfahrungstatsache, daß Brunnersche Drüsen häufiger versprengt werden. Die Entstehung der Hyperplasie mit ihren drüsigen Einschlüssen müssen wir wohl auf Störungen unbekannter Art zurückführen, die sich bei der Vereinigung von Magen und Darm geltend machten und in unserem Falle zu

einer wulstartigen Verdickung der Muskulatur, zu Versprengung von Brunnerschen Drüsen und Mißbildung letzterer führten.

Gerade diese Verlagerung Brunnerscher Drüsen ist mit das wichtigste Kriterium dafür, daß es sich auch bei der gleichzeitig vorhandenen Muskelhyperplasie um eine Entwicklungsstörung handelt. Derselbe Vorgang, welcher die reguläre Vereinigung von Magen und Duodenum unterbrach, führte zu einer Verdickung der muskulären Teile des Pylorusringes und war gleichzeitig Anlaß zur Absprengung der nächstgelegenen Drüsen. Es ist klar, daß diese beiden Ereignisse nicht zusammenfallen müssen. Die Drüsenverlagerung kann fehlen, wie es ja in der Mehrzahl der beobachteten Fälle sich ergab. Die Koinzidenz der beiden Erscheinungen erleichtert nur das Verständnis der Entstehung der uns vorliegenden Bildung. Statt der mißbildeten Drüsen hätten sich auch echte Adenome entwickeln können, allein oder in Gesellschaft mit mißbildeten Drüsen, wie es in ähnlicher Weise neben versprengtem Pankreasgewebe von Ribbert in der Darmwand, von Cohen am Pylorus beobachtet worden ist. Vielleicht kann es auch in analoger Weise wie bei dem einen von v. Recklinghausen für die Bildung von Uterusmyomen beschriebenen Modus zur Entwicklung von Adenomyomen kommen. Es sind zwar bisher ähnliche Fälle nicht beobachtet. Pernice, Herhold, Caminiti und Samter fanden in den von ihnen gewonnenen Präparaten nur glatte, stark durchflochtene Muskelfasern ohne drüsige Einschlüsse. Aber die Möglichkeit des Vorkommens aller erwähnten Formen von Tumoren ist bei der Entstehung der besprochenen Entwicklungsstörung gegeben.

Das Vorkommen kongenitaler Störungen am Pylorus ist nicht so selten, wie man wohl annehmen möchte. Kuliga hat neben anderem auch hierher gehörige Beobachtungen angeführt. So sahen Wuensche, Schnitzlein, Hammer, Buhl völlige Atresie des Pylorus und Daniel, Otto, Aubery Fälle, bei denen am Pylorus eine völlige Trennung von Magen und Duodenum bestand, wo also sowohl der Magen wie das Duodenum blind endeten und die verschlossene Partie von Schleimhaut überzogen war. In dem von Calder beschriebenen Falle war der Pylorus durch drüsenähnliche Massen ver-

schlossen. Bruin-de Kops fand an Stelle des Pylorus einen nußgroßen harten Tumor, durch dessen Lumen sich die Branche einer Pincette durchführen ließ. Daneben ließ sich in fast allen Fällen das Bestehen weiterer Mißbildungen feststellen. Letzterer Umstand erscheint dabei von Wichtigkeit, da sich Entwickelungsstörungen gern vergesellschaften. In den genannten Fällen sind es Störungen gröbster Art. Um wie viel häufiger mögen nur mikroskopisch erkennbare Entwickelungsstörungen gleichzeitig vorkommen.

Auch mehrmaliges Vorkommen von Pylorusveränderungen unter den Kindern einer Familie wird beschrieben. Henschel sah drei Kinder einer Familie mit angeborener Pylorusstenose; ein viertes, das an Pneumonie starb, zeigte hinter der Norm zurückgebliebene Größenverhältnisse des Pylorus. Ashby konnte ein familäres Auftreten eines der Pylorusstenose ähnlichen Krankheitsbildes bei vier Kindern der Familie beobachten. Einmal bestand gleichzeitig Atresia ani.

Das Schicksal versprengter Brunnerscher Drüsen kann verschieden sein. Sie können sich aber auch zurückbilden und vielleicht teilweise zugrunde gehen. Das Vorkommen von Fremdkörperriesenzellen in unserem Präparate deutet darauf hin, daß innerhalb des hyperplastischen Pylorus Teile zugrunde gingen, um die herum sich die Riesenzellen bildeten. Vermutlich war es Muskelgewebe in unserem Falle, in einem anderen würden es vielleicht zugrunde gegangene, von den mißbildeten Brunnerschen Drüsen stammende Epithelien gewesen sein, die den Anstoß zur Riesenzellenbildung gaben. Die Drüsen können sich aber auch drittens weiter entwickeln. Die Durchsicht unserer Serien belehrt uns darüber. Wir finden an zahlreichen Stellen das Drüsenepithel im Stadium der Sekretion. Ein wesentlicher Einfluß des hier produzierten Sekrets auf den Gesamtorganismus ist wohl kaum anzunehmen. Wichtig dagegen bleibt die Tatsache, daß aus derartigen, mißbildeten versprengten Drüsen Karzinome hervorgehen können.

Ein Mittel, innerhalb eines hyperplastischen, kongenital verbildeten Pylorus versprengte Brunnersche Drüsen schon macroscopisch zu erkennen, besteht nicht. Magnus-Alsleben gibt zwar für seine Fälle an, daß sich die Bindegewebszüge

einer wulstartigen Verdickung der Musku[…] weiße, scharf abge- von Brunnerschen Drüsen und Mi[…] oben beschriebenen Prä-

Gerade diese Verlagerung […] in einem breiten, plumpen das wichtigste Kriterium da[…] in diesem einmal mikroskopisch zeitig vorhandenen Mus[…] festgestellt waren, ließ sich natürlich störung handelt. De[…] deren Ausdehnung innerhalb des Präparates einigung von M[…] dürfte es jedoch wohl nicht rat- einer Verdick[…] allgemeinen diese makroskopischen Kriterien zu war gleich[…] sich nur auf […] Drüsen.

[…] Pfaundler hat in mehreren Arbeiten das Vorkommen kon- samm[…] kongenitaler organischer Pylorusstenosen bestritten und behauptet bei wie […] Kindern mit ausgeprägten Symptomen der Pylorusstenose nie D[…] eine organische Grundlage gesehen zu haben; dagegen habe er bei solchen ohne jede Erscheinung einer Pförtnerverengerung außerordentlich oft Befunde erhoben, die sich vollkommen mit den als Muskelhyperplasien des Pylorus beschriebenen Fällen deckten. Er deutet deshalb alle als kongenitale Pylorushyperplasien bezeichneten Fälle als Kontraktionserscheinungen der Pylorusmuskulatur und spricht deshalb von systolischen und diastolischen Mägen (Pyloren dürfte richtiger sein). Nun, es unterliegt keinem Zweifel, daß es sich bei unserem Präparat nicht um einen einfachen Kontraktionszustand handelt. Pfaundler hat sicher nie eine solche als sogenannte kongenitale Pylorushyperplasie bezeichnete Entwicklungsstörung zu sehen Gelegenheit gehabt, und seine Untersuchungen beweisen nur, daß selbst bei ausgeprägten Symptomen der Pylorusstenose der Säuglinge ein organisches Hindernis nicht zu bestehen braucht, dagegen vermögen sie nicht, die zahlreichen anderweit gemachten Beobachtungen zu annullieren. Die Pylorusstenose kam in den Pfaundlerschen Fällen nur auf nervöser Basis zustande. Daß nervöse Einflüsse von größter Bedeutung hierbei sind, ist durch zahlreiche Beobachtungen erhärtet. Es ist bekannt, daß sich in der Pylorusmuskulatur Krampfzustände einstellen können, die das Bestehen eines Tumors vorzutäuschen vermögen. Aber diese Kontraktionszustände überdauern weder die Narkose noch den Tod. Sie werden durch nervöse Einflüsse ausgelöst und hören nach deren Sistieren wieder auf. Wohl das markanteste derartige Beispiel ist von Alberti beschrieben:

„Die Laparotomie ergibt einen gleichmäßig harten, derben Tumor des Pylorus, der nach dem Duodenum sich scharf absetzt, nach dem Magen zu aber an dessen hinterer Wand in ine sich ebenso derb und fest anfühlende Anschwellung über- ·ht, etwa in einer Länge von 4 cm." Alberti glaubte eine .eubildung vor sich zu haben und entschloß sich zur Pylorektomie: „Als Omentum majus und minus abgelöst waren, war plötzlich jede Geschwulst verschwunden. Die Eröffnung des Pylorus ergab nur eine Verdickung der Muskulatur".

Ähnliches beobachteten Schnitzler, Carle, Fantino, Hanssen, Sonnenburg, Rütimeyer, Boas, Pinatello (zit. Korn).

Es gibt also Fälle, die klinisch alle Symptome der kongenitalen hyperplastischen Pylorusstenose darbieten, bei denen sogar eine tumorartige Anschwellung des Pylorus deutlich nachweisbar ist, wo trotzdem aber das Leiden als rein nervöses angesehen werden muß. Solche Bilder waren es, die Pfaundler ausschließlich zu beobachten Gelegenheit hatte. Pfaundler wird also das Verdienst bleiben, nachgewiesen zu haben, daß Stenoseerscheinungen der beschriebenen Art ohne jede organische Störung der Pyloruswand auftreten können; der Beweis für die Behauptung, daß es angeborene organische Hindernisse am Pylorus überhaupt nicht gäbe, ist ihm indes nicht gelungen. Die gleiche Anschauung wie Pfaundler vertritt Freund.

Die sogenannte kongenitale Pylorushyperplasie macht das Leben ihres Trägers nicht immer unmöglich. Bezeichnenderweise bilden in den Veröffentlichungen Landerers und Maiers, denen wir ausführlichere Aufzeichnungen darüber verdanken, gerade ältere Individuen die Mehrzahl der von den genannten Autoren beobachteten Fälle. Beide Beobachter rechnen auch diese Befunde, und wohl mit Recht, zur Kategorie der „angeborenen hyperplastischen Pylorusstenose", wobei sie sich hauptsächlich auf die klinischen Erscheinungen der Pylorusstenose stützen, die sich bei den von ihnen beschriebenen Fällen bis in die ersten Lebenstage zum Teil zurückverfolgen ließen. Tatsächlich bewiesen ist die kongenitale Entstehung der Störung dadurch indessen nicht. Das hätte nur geschehen können durch den Nachweis der Identität der Anatomie der in Rede stehenden,

bei alten Leuten erhobenen Befunde mit den bei Kindern bald nach der Geburt festgestellten Veränderungen. Dieser Nachweis ist leider nicht geliefert worden.

Landerer und Maier sind die einzigen, deren Material die Vornahme systematischer Untersuchungen zuließ. Beide fanden bei der tumorartig verdickten Pyloruswand nur eine diffuse Hyperplasie der Muskulatur; speziell erwähnen sie nichts von drüsigen Einschlüssen in derselben. Solche sind von Magnus-Alsleben in fünf Fällen beobachtet und irrtümlicherweise als Adenomyome gedeutet worden, während es sich tatsächlich in allen fünf Fällen um Befunde handelt, wie sie oben geschildert sind, also um versprengte, mißbildete Brunnersche Drüsen. Von den von anderer Seite beobachteten Fällen besitzen wir nur die Schilderung des makroskopischen Verhaltens der veränderten Pyloruswand und in der Mehrzahl der Fälle beschränken sich die Mitteilungen darüber auf die Wiedergabe des während der Operation Gesehenen. Mit wenigen Ausnahmen handelte es sich hier um Kinder, zum Teil in den ersten Lebenswochen, bei denen infolge der Pylorusverengerung eine Operation notwendig wurde. Da hierbei der Pylorus meist erhalten blieb und die publizierten Fälle günstig verliefen, fehlen die Angaben über den mikroskopischen Untersuchungsbefund. Die Mitteilungen von Maylard, Mayer, Rosenheim, die bei Erwachsenen die sogenannte kongenitale Pylorushyperplasie feststellen konnten, haben deshalb nur klinischen Wert, ebenso wie die Veröffentlichungen von Cautley, Dupuy, Abel, Hansy, Stern, Mayer, Rosenheim-Sonnenburg, Meltzer, Schwyzer, Finkelstein, Mc. Caw and Campbell u. a., die die gleiche Veränderung bei Kindern sahen. Wahrscheinlich gehört auch der von Ponfick demonstrierte Fall mit zur „kongenitalen Pylorushyperplasie“, doch läßt sich darüber näheres nicht beibringen, da an diesem Präparate Magen und Pylorus unaufgeschnitten blieben.

Infolge der mannigfachen Benennungen, welche man der beschriebenen Störung gegeben hat, ist es mehrfach zu Verwechselungen und Kontroversen gekommen, besonders durch falsche Anwendung der von Cruveilhier in die Pathologie eingeführten Bezeichnung der „benignen Pylorusstenose“. Die

Cruveilhiersche gutartige Pylorusstenose ist ein Karzinom, und zwar ein Skirrhus und durchaus nicht identisch mit der Veränderung, die von anderer Seite als gutartige Pylorushypertrophie, nur auf Muskelhypertrophie beruhende Pylorusstenose, hypertrophische Pylorusstenose, gutartige Pylorusstenose, idiopathische Hypertrophie, Induratio benigna ventriculi bezeichnet wird. Ich vertrete hier ganz die Ansicht von Meinel, der drei solcher als „gutartige Pylorushypertrophie“ bezeichnete Sammlungspräparate mikroskopisch untersuchte und bei allen Karzinom feststellen konnte. Schon die Anführung der in Gebrauch befindlichen Namen weist auf die Notwendigkeit einer einheitlichen Benennung hin, als welche die bereits mehrfach in Benutzung kommende Bezeichnung „kongenitale Pylorushyperplasie“ vielleicht die passendste erscheinen dürfte. Jedenfalls ist es unrichtig, den Ausdruck Cruveilhiersche gutartige Pylorusstenose für die hier vorliegende Störung anzuwenden.

Wenn wir unsere Erörterungen noch einmal kurz zusammenfassen, können wir mithin folgendes sagen: Es gibt eine angeborene, nicht etwa in den ersten Lebenswochen entstandene Hyperplasie der Pyloruswand, die je nach dem Grade ihrer Entwicklung eine mehr oder weniger hochgradige Stenosierung des Pförtners veranlassen kann. In der Mehrzahl der beobachteten Fälle liegt eine diffuse Hyperplasie der Muskulatur vor, die in den beiden von mir beobachteten Fällen aber mikroskopisch noch den Bau der normalen Magen-Darm-Muscularis erkennen läßt. In dieser hyperplastischen Muskulatur können Einschlüsse vorkommen, die wir nur durch die Annahme von Keimversprengungen erklären können, die uns aber gerade deswegen einen wertvollen Fingerzeig dahin geben, daß es sich bei der vorliegenden Veränderung um einen durch kongenitale Entwicklungsstörung bedingten Zustand handelt, wobei es aber durchaus nicht nötig ist, daß solche Einschlüsse vorhanden sein müssen. Es ist möglich, daß die angeborene hyperplastische Pylorusmuskulatur das einzige Anzeichen der abgelaufenen Entwicklungsstörung bildet. In dem von uns beobachteten Falle sind in die Pyloruswand Brunnersche Drüsen versprengt.

Zum Schluß erlaube ich mir, Herrn Prof. **Ribbert** für die gütige Überlassung der Arbeit und das während ihrer Ausführung stets bewiesene Interesse für dieselbe bestens zu danken.

## Literatur.

Neurath: Die angeborene hypertrophische Pylorusstenose. Sammelreferat bis 1899. Centralbl. f. d. Grenzgeb. der Med. u. Chir., 1899, S. 696 (enthält die Arbeiten von Ashby, Bendix, de Bruinkops, Cautley, Dawsky, Demme, Durante, Fanwick, W. Soltan, Finkelstein, Grau, Henschel, Hirschsprung, Landerer, Lesshaft, Maier, Meltzer, Monti, Peden, Pitt, Rolleston and Hayem, Pfaundler, Rosenheim, Romme, Schwyzer, Sonnenburg, Stern, Still, Thomson, Tilger, Williamson).

Abel: Erster Fall erfolgreicher Gastroenteroanastomie wegen angeborener stenosierender Pylorushypertrophie. Münch. med. Wochenschr. 1899, Nr. 48.

Alberti zit. von Korn.

Arreger: Über Pylorusstenose im Kindesalter. Inaug.-Diss. Zürich 1896.

Aubery: Über eine angeborene Trennung des Magens und Darmkanals usw. Med.-chir. Ztg. Bd. 4, S. 269.

Bernheim-Karrer: Pylorusstenose im Säuglingsalter. Arch. f. Kinderh. Bd. 38, H. 3 u. 4.

Boas: Über hypertrophische Pylorusstenose usw. Arch. f. Verdauungskrankheiten Bd. 4.

Buhl zit. von Silbermann, Jahrb. f. Kinderh. 1881, S. 420.

Calgavara: Über Adenome des Verdauungskanals. Dies. Arch. Bd. 141, S. 2.

Calder zit. bei Meckel.

Caminiti: Un caso di mioma di pilori. Estr. del Policlinico Bd. 8, 1901.

Carle zit. bei Korn.

Cautley: Congenital hypertrophic stenosis of the pylorus. Med.-chir. transact. Bd. 82. — Derselbe, gleiches Thema, Lancet No. 4201; 1904, No. 10. — Cautley and Dent: Gleiches Thema. Med.-chir. transact. Bd. 86, p. 471.

Mc. Caw and Campbell: Angeborene Pylorusstenose. Brit. med. Journ. Nr. 2269; ref. Deutsche med. Wochenschr. 1904, S. 1040.

Cleveland: Kongenitale hypertrophische Pylorusstenose. Brit. med. Journ. Nr. 2262.

Cohen: Beiträge zur Histologie und Histogenese der Myome des Uterus und Magens. Dieses Archiv Bd. 158, S. 524.

Cruveilhier: Anatomie pathologique du corps humain. Bd. 1.

Daniel: Sammlung med. Gutachten. Leipzig 1776, S. 276.

Dupuy: Des Sténoses pyloriques. Arch. génér. de Méd. Déc. 1895.

Fantino zit. bei Korn.

Freund: Über Pylorusstenose im Säuglingsalter. Grenzgebiete Bd. 11, H. 2.

Hansy: Kongenitale Pylorushypertrophie. Centralbl. v. Ziegler Bd. 11, S. 504.

Hanssen zit. bei Korn.
Hammer: Kasuistik der kongenitalen Darmocclusionen. Prager med. Wochenschr. 1895. — Derselbe: Ein weiterer Fall von kongenitaler Magenocclusion. Ibid. 1899, Nr. 3.
Herhold: Zur Kasuistik der Myome des Magens. Deutsche med. Woch. 1898, S. 60.
Kehr: Gastroenterostomie usw. Verhandlgn. d. Deutsch. Ges. f. Chir., I, S. 124.
Korn: Über spastische Pylorusstenose usw. Deutsche med. Wochenschr. 1904, S. 344.
Kuliga: Zieglers Beiträge Bd. 33.
Krassnobajew: Centralbl. f. Chirurg. 1898, S. 517.
Leclerc: Sténose du pylore chez un enfant de 10 ans. Société nat. de Méd. de Lyon. 1900, 11. Jan.
Magnus-Alsleben: Adenomyome des Pylorus. Dieses Archiv Bd. 173, S. 137.
Maylard: Brit. med. Journ. Nr. 2251; ref. Deutsche med. Wochenschr. 1904, Nr. 10.
Moyniham: Congenital hypertrophic stenosis of the pylorus. The med. News 1903, S. 780.
Meckel: Lehrbuch der pathologischen Anatomie.
Meinel: Untersuchungen über die sog. gutartige Pylorushypertrophie usw. Zieglers Beiträge 31, S. 479. — Derselbe: Zur Frage der gutartigen Pylorushypertrophie Cruveilhiers. Dieses Archiv Bd. 174, S. 410.
Nicoll: Notes on clinical surgery; Glasgow Journ. April 1900.
Otto zit. bei Meckel.
Pernice: Stenosi del piloro per leiomioma. (Sicilia Medica, Palermo. A. II, fasc. VII, p. 455.
Pinatello zit. bei Korn.
Ponfick: Über Pylorospasmus. S.-A. aus Allg. med. Central-Zeitung, 1904, Nr. 28.
Quensel: Beiträge zur Kenntnis der angeborenen Darmgeschwülste. Nordisk med. Arkiv 1898, Nr. 30.
Rütimeyer zit. bei Korn.
Samter: Myoma pylori. Autoref. Deutsche med. Wochenschr. 1904, Nr. 9.
Schnitzler zit. bei Korn.
Schnitzlein: Über einen Fall von kongenitaler Atresie des Duodenums.
Schmidt: Über Hyperemesis lactentium usw. Arch. f. klin. Chir. 1901, S. 976.
Stamm: Über Pylorusstenose im Säuglingsalter. Arch. f. Kinderheilk. 1904, S. 175.
Trautenroth: Über die Pylorusstenose der Säuglinge. Grenzgebiete 1902, S. 724.
Wuensche: Ein Fall von angeborenem Verschluß des Duodenums usw. Jahrb. f. Kinderh. N. F. VIII, S. 367.

# XVII.
# Über einige Abnormitäten am Schwanzende menschlicher Foeten.
## (Verdoppelungen des Spinalkanals, Überreste der Chorda, des kaudalen Spinalkanals, des neurenterischen Stranges und des Schwanzdarmes, sowie über Mastdarmdrüsen.)

Von
Robert Meyer.

(Hierzu Taf. VII.)

---

Der höchst bemerkenswerte Fall von Epithelcysten zwischen Steißbein und Rectum bei einem Foetus (in Bd. 178 Heft 1 dieses Archivs) von Ribbert beschrieben, veranlaßt mich, seiner Deutung eine andere gegenüberzustellen und einige kurze Mitteilungen über Anomalien am Schwanzende des Foetus zu machen, welche ohne gröbere Störungen darzustellen, doch gelegentlich Bedeutung für die Pathologie des Erwachsenen gewinnen können.

Die ersten genaueren Kenntnisse über das menschliche Schwanzende verdanken wir Keibel (Arch. f. Anat. u. Phys. Anat. Abt. 1891 und Anat. Anz. 1891). Es darf als bekannt vorausgesetzt werden, daß der Spinalkanal (bezw. Medullarrinne) zunächst bis zur Schwanzspitze des Embryo reicht und dann ventralwärts umbiegt, um durch den neurenterischen Strang mit dem Schwanzdarm zu kommunizieren. Ferner ist bekannt, daß die Chorda mit ihrer kaudalen Spitze den neurenterischen Strang direkt berührt. — Der Schwanzdarm, ursprünglich das kaudalste Ende der primitiven Darmanlage, sowie der unterste Abschnitt des Spinalkanals obliterieren sehr frühzeitig und atrophieren meist, ohne epitheliale Spuren zu hinterlassen; das kaudale Chordaende wird vom Knorpel des Steißbeins umhüllt und überragt mit dem kaudalsten Ende nicht selten die Steißbeinspitze.

Bemerkenswert an diesen Teilen ist nun in erster Linie die abnorme Persistenz kürzerer Strecken und in zweiter Linie, weil von untergeordneter pathologischer Bedeutung, Ab-

normitäten der Konfiguration. Um mit letzteren zu beginnen, so bestehen sie in Abzweigungen oder Spaltungen am unteren Ende des Spinalkanals und der Chorda. An der Chorda sind es Spaltungen, welche zur Abzweigung des Chordakanals führen, so daß gelegentlich an mehreren Stellen der Steißbeinspitze zugleich Chordastränge zum Vorschein kommen. Einen solchen Fall werden wir noch unten kennen lernen; hier sei nur noch erwähnt, daß die Chorda nicht ganz selten nach ihrem Austrittt aus dem Steißbein einen kleinen Knoten aus großen blasigen Chordazellen bildet, aus welchem gelegentlich die unter dem Namen der Chordome bekannten Tumoren hervorgehen können. Für die Kenntnis solcher Fälle ist es also von Belang zu wissen, daß sie eventuell gleichzeitig an mehreren Stellen, z. B. an der Dorsal- und Ventralseite des Steißbeins zugleich auftreten können. —

Eine bisher unbekannte Abnormität scheint mir die Abzweigung oder Mehrfachbildung des Spinalkanals am unteren Ende zu sein, obgleich sie nicht gerade selten vorkommt; hier handelt es sich aber nicht um Spaltungen des Kanals, sondern bei der nach Schließung der breiten Rückenmarksrinne beginnenden Verengerung des anfänglich sehr weiten Spinalkanals durch Verschmelzung der beiden seitlichen Rückenmarkshälften verbleiben anstatt eines Kanals zwei oder gar drei Kanäle bestehen. Meist findet man in solchen Fällen eine kurze Abzweigung des Spinalkanals im Sakralteile nach vorne, seltener nach hinten, welche dann auf Querschnitten als eine Verdoppelung des Spinalkanals erscheint. Eine Dreiteilung im untersten Lendenmark sah ich bei einem Foetus von 7 cm größter Körperlänge (Sign. Foet. 269) und der längsten Verdoppelung des Spinalkanals begegnete ich bei einem 5 cm langen Foetus (Sign. Foet. 272) vom Promontorium an durch das ganze Kreuzbein abwärts bis zum untersten Ende des Spinalkanals und hier verzweigen sich beide Kanäle nochmals im Beginn der Cauda equina.

Ob diese Verdoppelungen und Mehrfachbildungen des Spinalkanals im unteren Teile eine Bedeutung für die Pathologie des Rückenmarks haben, vermag ich nicht zu sagen, man muß jedoch daran denken, daß solche überzählige Lumina, eventuell

oben und unten verschlossen durch Sekret dilatiert werden, also zur Höhlenbildung Anlaß geben können.

Die abnorme Persistenz von Teilen des kaudalen Spinalkanals ist bekannt und ist gar nicht selten bei Foeten. Eine eingehende Würdigung dieser von Tourneux und Hermann als „vestiges coccygiens“ bezeichneten kaudalen Rückenmarksreste des Menschen findet man in einer neueren Arbeit von Unger und Brugsch (Arch. f. Anat. u. Entw. 1903 Bd. 61). Sie entstehen aus dem dem Schwanzfaden zukommenden Rückenmarksteile und sind einerseits mit dem Filum terminale des Rückenmarks, andererseits mit dem sogen. Lig. caudale verbunden. Kleinere epitheliale Hohlräume dieser Art sind nicht selten; erwähnenswert ist, daß solche Cystchen direkt unter der Haut liegen können, wie ich bei einem Foetus von 8 cm (Sign. Foet. 253) und bei einem anderen von 5½ cm (Sign. Foet. 261) fand. Bei letzterem nimmt der Überrest des Spinalkanals eine ungewöhnliche Ausdehnung in Länge und Breite ein; er ist in der Breite auf 22 Sagittalschnitten à 20 μ zu sehen und liegt unter der Steißbeinspitze dicht unter der Hautoberfläche und reicht mit seinem oberen Ende bis dicht an das Perichondrium des zweiten Steißbeinwirbels.

Der Spinalkanal liegt an der Steißbeinspitze stets der Haut dicht benachbart, wie man sich bei jüngeren Foeten oft überzeugen kann, also etwa da, wo der Spinalkanal seine Fortsetzung im neurenterischen Strang findet, wovon noch später die Rede sein wird. Hiermit kommen wir auf die Persistenz des neurenterischen Stranges und des Schwanzdarmes, deren präzise Abgrenzung voneinander nicht möglich ist, zu sprechen und kommen somit zu dem interessantesten, weil für die Pathologie des menschlichen Schwanzendes wichtigerem Teile unseres Themas, welches, wie gesagt, durch Ribberts Mitteilung veranlaßt wurde. Ribbert beschreibt zwischen Steißbein und Rectum eine Gruppe von mit Plattenepithel und mit schleimbildenden Zylinderepithel untermischt ausgekleidete Cysten, welche zum Teil als Ausbuchtungen eines auf die Hautoberfläche hinter dem Anus ausmündenden Ganges erscheinen und er nimmt an, daß eine abnorme Schleimhautdrüse zugrunde lag, die an der Grenze von Haut und Rectum aus-

mündete. — Merkel unterstützte Ribbert in seiner Ansicht, beide fanden aber bei Kontrolluntersuchungen an Foeten nur am Rectum selbst oberhalb des Anus Drüsenschläuche, einmal dorsal, einmal seitlich vorgeschoben. Eine genauere Beschreibung dieser Drüsen fehlt, so daß es nicht leicht ist, sich ein Urteil zu bilden, ob diese Drüsen dem Entoderm der Mastdarmschleimhaut angehören, oder ob sie ektodermalen Ursprunges sind.

Es besteht bekanntlich der unterste Teil des Mastdarms (s. Waldeyer, Lehrb. d. top. chir. Anat., Bonn 1899), welchen Waldeyer Pars perinealis nennt, aus drei Zonen, einer oberen Zona columnaris, einer mittleren Zona intermedia und einer Zona cutanea. — Die oberste Zone rechnet man der entodermalen Darmschleimhaut, die unterste der Haut zu und die mittlere ist als eine Übergangszone anzusehen, welche mit glatter heller Schleimhaut mit geschichtetem, nicht verhorntem Plattenepithel und kleinen Papillen versehen ist. — Der untersten Zone des Mastdarms wird wegen der Verhornung der Epithelien, insbesondere auch wegen der Haare und Talgdrüsen, mit Recht der Charakter der äußeren Haut zugesprochen. — Diese unterste Zone enthält außerdem starke Knäueldrüsen, welche den Charakter der Schweißdrüsen aufweisen und unter dem Namen „circumanale Drüsen“ bekannt sind. Nun sagt zwar Ribbert nur, daß die von ihm und Merkel gesehenen Drüsen oberhalb der Anusöffnung gelegen waren, aber es ist kaum anzunehmen, daß er die circumanalen Drüsen der Zona cutanea meint. In einer früheren Arbeit (Ztschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 46 Heft 1) habe ich jedoch schon auf höher im Mastdarm gelegene Drüsen aufmerksam gemacht und will in Ergänzung dazu eine kurze Mitteilung geben.

Man kann hier unterscheiden Drüsen in der Zona intermedia und Drüsen der Zona columnaris. In der Zona intermedia finden sich ziemlich häufig ringsum vereinzelte Knäueldrüsen ähnlich den circumanalen, nur lösen sie sich nicht immer in Knäuel auf, sondern verlaufen als enge tubulöse Schläuche durch die Muskulatur, weil sie hier keinen Platz finden, sich aufzuknäueln wie im lockeren subcutanen Bindegewebe. Diese Schläuche haben keine besondere Tunica und

durchbrechen die zirkuläre und sogar die longitudinale Mastdarmmuskulatur unter leichter Schlängelung und unter kaum bemerkenswerter Auseinanderschiebung der Muskelbündel. Ich fand diese Drüsen in 16 Fällen, in etwa 25 p. c. der untersuchten Fälle bei Foeten des fünften Monats bis zu Kindern von 14 Jahren.

Als eine besondere Gruppe von Drüsenschläuchen fand ich ferner oberhalb des Sphincter externus in einzelnen Fällen genau vorne in der Medianebene zwei oder mehrere Schläuche von besonderer Länge und dadurch ausgezeichnet, daß sie in einen gemeinsamen Bindewebsmantel eingehüllt sind, welcher kegelförmig zugespitzt mitsamt den Drüsen den Sphincter ani internus unterbricht. —

Bekannt ist ferner, daß in der Zona columnaris Krypten mit besonders langen Drüsen vorkommen, welche also dem Entoderm angehören, während die von mir beschriebenen Drüsenschläuche der Zona intermedia den ektodermalen Knäueldrüsen verwandt sind und die höher gelegenen ziemlich genau an der Grenze des Ektoderms und Entoderms liegen. Da ich ähnliche Drüsen auch in einem Falle von Anus präternaturalis urethralis gefunden habe, so könnte man annehmen, daß es sich um entodermale handeln müsse: trotzdem trage ich Bedenken, diese Einzelerfahrung im allgemeinen anzuwenden wegen einiger Ähnlichkeit mit den Knäueldrüsen. Es ist auch gar nicht immer möglich, an den Grenzgebieten von Ektoderm und Entoderm eine genaue histogenetische Unterscheidung vorzunehmen, wie z. B. neuerdings auch die Bildungstätte der Cowperschen Drüsen bei Echidna von Keibel in das Ektoderm verlegt wird (Zur Entwickl. d. Urogenitalapparates von Echidna aculeuta varia typica, Denkschr. d. med. nat. Ges. zu Jena 1904 Bd. VI, Teil 2).

Mit obigen kurzen Angaben bezwecke ich zu zeigen, daß nicht nur die entodermale Schleimhaut des Mastdarms Drüsen aussendet, sondern auch der ektodermale Anteil der Rectums in seiner ganzen Ausdehnung.

Ursprünglich liegt (s. Fig. 1 Taf. VII) das Ende des entodermalen Darmrohres (nach Aufteilung der Kloake in Darm und Sinus urogenitalis) an der Körperoberfläche und wird durch

die sogen. Aftermembran verschlossen; wenn diese Membran verschwindet, so mündet das entodermale Darmrohr in der Tat direkt auf die Körperoberfläche. Nunmehr erhebt sich aber rings um diese Mündung ein mesodermaler, außen von Ektoderm bekleideter Gewebswall, welcher dann als ein ektodermales Ansatzrohr des Darmkanals die oben genannte Zona cutanea und wahrscheinlich auch den größten Teil der Zona intermedia bildet. — Sämtliche Autoren stimmen darin überein, daß das Gebiet zwischen Schwanzwurzel und hinterem Rande der Aftermembran von Ektoderm bedeckt ist, wovon man sich sehr leicht überzeugen kann.

Wenn also Ribbert und Merkel einen Kanal vom Anus dorsal nach außen ausmündend fanden und diese Mündung für primär, also für die Ursprungsstelle der drüsigen Bildungen halten, so müssen sie entweder den Beweis erbringen, daß die Bildung der ektodermalen Mastdarmpartie unterblieben ist oder sie müssen die ektodermale Herkunft der Drüsen und Cysten zugeben.

Das letztere scheint fast ausgeschlossen nach dem Befunde von schleimbildende Becherzellen haltendem Zylinderepithel, das erstere würde Ribbert und Merkel aber nicht entgangen sein, da ja in diesem Falle das Entoderm direkt bis an die Anusöffnung reichen müßte. Demnach ist es mehr wahrscheinlich, daß die Mündung der abnormen drüsigen und cystischen Bildungen auf die Hautoberfläche nicht primär, sondern nach Durchbruch einer Cyste entstanden ist. Dies gewinnt an Wahrscheinlichkeit durch die große Ausdehnung der Cysten, welche sogar eine erhebliche Dislokation zwischen Mastdarm und Steißbein zur Folge haben. Dem Umfang des ganzen Komplexes nach kann man auch kaum in diesem Falle an Mastdarmdrüsen denken, selbst wenn die Entwickelungsgeschichte diese Annahme zuließe. Das weite Hinaufreichen des Cystenkomplexes zwischen Steißbein und Mastdarm läßt mit Sicherheit auf eine frühzeitige Störung schließen, zur Zeit als das Gebiet noch sehr viel kleiner war und an Darmdrüsen überhaupt noch nicht gedacht werden kann. Ribbert ist auf diese Deutung auch nur deshalb verfallen, weil nach Merkels Ansicht die Lage der Cysten gegen abnorme Reste des Schwanz-

darms spricht, das einzige epitheliale Gebilde, welches in der Gegend zwischen Steißbein und Rectum in der normalen Entwicklung in Frage kommt. Wenn man von der wahrscheinlich sekundären Verbindung des Cystenkomplexes mit der Haut vorläufig absieht, so spricht durchaus nichts gegen die Annahme von abnorm stark entwickelten Schwanzdarmresten.

Der Schwanzdarm liegt ursprünglich, wie das ganze Schwanzgebiet kaudal von der Aftermembran, und wie das Schwanzgebiet erst durch die starke Entwicklung der hinteren Extremität beim Menschen mehr und mehr zurücktritt und unter die Oberfläche untertaucht (Keibel), so steigt auch in der Ontogenese der Schwanzdarm allmählich kranialwärts, so daß seine Reste schließlich hinter dem Rectum liegen müssen. Ja noch während des Bestehens einer Aftermembran rückt die Abgangsstelle des postanalen oder Schwanzdarmes in die Höhe. Beim Menschen läßt sich das kaum zeigen, da normalerweise der Schwanzdarm zunächst an seiner Abgangsstelle obliteriert: aber auch bei Tiefen rückt diese Abgangsstelle kranialwärts, wie ich bei Schweinsembryonen von 8 bis 11 mm größter Länge zeigen kann; hier rückt sie von Fall zu Fall mit zunehmendem Alter am Mastdarm aufwärts.

So nimmt es denn auch gar nicht wunder, daß ich bei einem 15 mm langen Schweinsembryo eine Epithelinsel im Schwanze dicht vor dem Wirbelkörper und eine andere näher dem Rectum und beträchtlich kranial von der Aftermembran ziemlich mitten zwischen Darm und Wirbel fand, wie die photographische Abbildung (Fig. 1 Taf. VII) zeigt.

In solchen Fällen kommen natürlich Drüsen des Rectum gar nicht in Betracht, die Diagnose auf Schwanzdarmreste ist die nächstliegende.

Nun kann ich aber auch bei zwei menschlichen Foeten ähnliche Befunde anführen, welche auf den Querschnitten im Bilde vielleicht nicht so instruktiv wirken, wie der Sagittalschnitt vom Schweinsembryo, welche jedoch durch Besonderheiten Interesse beanspruchen dürfen.

Der erste Fall, ein weiblicher Foetus von nahezu drei Monaten und 8 cm Kopf-Fußlänge, ohne makroskopische Besonderheit. Das Becken ist auf Serienschnitten untersucht, das Urogenital- und Darmsystem mikro-

skopisch normal. Von Interesse ist eine Knorpelspange, welche mitten vor der ventralen Steißbeinfläche liegt und mit dem unteren Ende fast den Levator ani berührt (Musc. pubococcygeus). Das Knorpelstück mißt an der stärksten Stelle 0,45 : 0,6 mm und ist 1,25 mm lang: oben ist es breiter als unten, seine Hinterfläche etwas abgeplattet; im übrigen ist es zylindrisch geformt; auf dem Durchschnitt durch die breiteste Partie sieht es einem Steißbeinwirbel im kleinen nicht unähnlich; ein Perichondrium und die Identität der Knorpelzellen mit denen des Steißbeins erhöhen diese Ähnlichkeit; nur fehlen die Chordareste im Innern des isolierten Knorpelstückes. Das Perichondrium des letzteren hängt mit dem des Steißbeins seitlich in Berührung; sonst läßt sich eine Beziehung zum Steißbein nicht nachweisen, da das isolierte Stück in ganzer Länge durch die normalen Blutgefäße Vasa sacral. anter. von dem Steißbein getrennt ist. — Der untere Teil der Knorpelinsel ist etwas nach rechts von der Medianebene abgelenkt; etwas ventral von diesem unteren Teil und etwas links von der Medianlinie liegt ein kleines Schlauchstückchen mit dunkel tingiertem (Hämatoxylin), niedrig zylindrischem, teils kubischem Epithel bekleidet, an welches sich nach hinten ein unregelmäßiger Zellhaufen, ein sympathisches Ganglion anschließt. Lockeres Bindegewebe umschließt das Ganglion und den epithelialen Schlauch gemeinsam, nach außen schließt sich mehr zirkuläres dichteres Spindelzellengewebe an, welches jedoch unscharf in die Umgebung übergeht (s. Fig. 2 Taf. VII).

Ein zweites epitheliales Lumen, ähnlich dem eben genannten, liegt ebenfalls an der ventralen Steißbeinfläche genau median und ebenfalls ventral von einem ähnlichen Zellhaufen, wie das obere Lumen, unterhalb des Levator ani. Hier läßt sich keine nennenswerte Bindegewebshülle nachweisen.

Im untersten Steißbeinwirbel teilt sich die Chorda in zwei Teile, der vordere Ast durchdringt das Perichondrium ventral und endet im präcoccygealen Bindegewebe unweit des unteren Zellherdes. (Ganglion? Steißdrüse?) Der hintere Zweig der Chorda wendet sich dorsalwärts zur Steißbeinspitze und kommt ebenfalls im pericoccygealen Bindegewebe zum Vorschein; fast unmittelbar daran schließt sich ein epithelialer Kanal und zieht in geringen Windungen dorsal ein wenig nach links bis dicht unter die Hautoberfläche, um dann medianwärts und ventralwärts umzubiegen. Von der Haut ist der Kanal nur durch Blutkapillare getrennt (Fig. 3 Taf. VII); er ist auf 8 Schnitten à 25 μ zu sehen, sein Epithel ist ein- und zweischichtig, zylindrisch und kubisch. Ein besonderer Bindegewebsmantel fehlt. 20 Schnitte höher findet sich im Filum terminale noch ein kleines epitheliales Lumen.

Wir haben hier also vier Epithelinseln, davon zwei dorsal, zwei ventral vom Steißbein gelegen. Von den beiden ersteren liegt eine im Filum terminale des Rückenmarks, die andere, an der Steißbeinspitze, geht als Schlauch von Resten

der Chorda bis dicht unter die Haut. Zwei Herde auf der ventralen Seite des Steißbeins liegen dicht über (s. Fig. 2 Taf. VII) bezw. unter dem Levàtor ani. — Nach der ganzen Lagerung in der Medianlinie handelt es sich offenbar dorsal um Reste des Spinalkanals, an deren Steißbeinspitze eventuell um die Übergangsstelle zum neurenterischen Strange und an der ventralen Steißbeinfläche um Reste des Schwanzdarmes. Ob die Nähe der Ganglien bezw. Steißbeindrüse oder etwa die hier stärker zutage tretende kapillare Verzweigung der Blutgefäße von Einfluß auf die Erhaltung der Schwanzdarmreste ist, möge dahingestellt bleiben.

Am schwierigsten dürfte es sein, Reste des neurenterischen Stranges als solche zu rekognoszieren; bei jüngeren Embryonen sieht man die Chorda unmittelbar an den neurenterischen Strang herantreten: auch liegt dieser Strang sehr dicht am Ektoderm, so daß wir unseren Kanal an der Steißbeinspitze wegen seiner nahen Beziehungen zur Chorda und zur Haut vielleicht als Überbleibsel eines Canalis neurenterius ansehen dürften. Sicher ist das indes nicht, weil normalerweise die neurenterische Kommunikation, wie ich Keibel bestätigen kann, bei Mensch, Schwein und Meerschweinchen nicht kanalisiert, sondern strangförmig ist und da überhaupt eine genaue Abgrenzung der neurenterischen Verbindungsstrecke nicht möglich ist. Letzteres wäre auch ziemlich gleichgültig, wenn man nur wüßte, wie weit das ektoblastische Epithel, welches sich nach Graf v. Spees Ansicht mehrschichtig in den „Canalis neurentericus“ einsenkt, normaler und abnomer Weise an der ventralen Seite des Schwanzes aufwärts erstrecken kann. Die ento-ektoblastische Grenze am Schwanzdarm ist eben selbst in jungen Stadien nicht genau zu bestimmen. — Jedenfalls darf man Befunde von Plattenepithelinseln ventral vom Steißbein nicht ohne weiteres als sekundäre Versprengung von der Hautoberfläche ansehen, denn außer Resten des neurenterischen Stranges kommt noch in Betracht, daß auch die Chorda ektoblastische Elemente enthalten kann. Graf v. Spee (Arch. f. Anat. u. Phys. 1889 Anat. Abt. und 1896 ebenda) beschreibt, daß der Ektoblast unter Beibehaltung der vollen Stärke, die er im Bereich der Medullarplatte besitzt, in den Bereich des sogenannten

Chordaentoblasten einbiegt und die Anlage der Chorda mit größter Wahrscheinlichkeit Elemente des Ektoblasten besitzt. — Hier wäre also auch Gelegenheit zur Versprengung ektoblastischer Elemente zwischen den dicht benachbarten, zeitweise sogar unmittelbar zusammenhängenden Chorda und Schwanzdarm gegeben.

Diese Erörterungen zeigen uns, daß zwischen Steißbein und Rectum gelegenes Plattenepithel sicherlich nicht ohne zwingende Ursache auf abnorme Einstülpungen der Hautoberfläche zurückgeführt werden darf. Das ist für uns von Wichtigkeit um so mehr, als ich in einem anderen Falle, welchen ich kurz beschreiben werde, deutliches Plattenepithel in einer präcoccygealen Cyste gefunden habe, welche viel zu weit entfernt von der Haut liegt, um als eine sekundäre Absprengung aufgefaßt werden zu können.

Der Foetus, weiblich, ist vier Monate alt, Kopf-Fußlänge 15 cm, äußerlich normal; das Becken und die Beckenorgane mikroskopisch ebenfalls ohne Besonderheiten, bis auf eine kleine Cyste genau median ventral vor dem Steißbein an seinem untersten Teil gelegen. Das Perichondrium bedeckt die Cyste auf ihrer hinteren unteren Seite, sonst ist sie von lockerem zarten Bindegewebe mit den Vasa sacralia anteriora gemeinsam umgeben und mit geschichtetem Plattenepithel ausgekleidet, welches dem der äußeren Haut völlig gleicht (s. Fig. 3 u. 4 Taf. VII). Die Cyste liegt genau in dem zum Durchtritt der Vasa sacralia media bestimmten Ausschnitt des Ligam. sacrococcygeum anterius.

Hier sehen wir also eine Plattenepithelcyste weit abgelegen vom Ektoderm an der ventralen Seite des Steißbeins und ihre unmittelbare Beziehung zu letzterem macht es am wahrscheinlichsten, daß hier ein Rest des Schwanzdarms vorliegt, und zwar in der Nähe der Stelle, wo er einst in den Canalis neurentericus überging.

Wir können hiernach annehmen, daß Reste des Schwanzdarmes, auch ohne Kommunikation mit der äußeren Haut zu besitzen, aus Plattenepithel und schleimbildenden Zylinderepithelien zusammengesetzt sein können, wobei das aus dem Canalis neurentericus stammende Plattenepithel sekundär an Terrain bedeutend gewinnen kann, wie das vielfach an der Epithelgrenze zweier Keimblätter vorkommt.

In dieser Beleuchtung würde uns Ribberts Fall als gewucherte Reste des Schwanzdarmes und des neurenterischen

Stranges ohne weiteres verständlich erscheinen, wenn er keine Kommunikation mit der Haut besäße. Diese kann, wie oben gesagt, sehr wohl in späterer Zeit sekundär entstanden sein durch Vordrängen einer wachsenden Cyste unter die Haut: aber die Kommunikation kann auch aus einer sehr viel früheren Zeit stammen. Ursprünglich dehnt sich der Urmund vorn über das ganze Gebiet vom vorderen Ende der Anlage des Nervensystems bis zum After aus. (S. Hertwigs Darstellung der Lehre von den Keimblättern in seinem Handbuch der Entwicklungsgeschichte. Jena 1903.) Die Naht dieses primären Urmundes ist der Primitivstreifen; „zum Schluß geht noch aus dem immer kleiner werdenden Urmundsgebiet der Schwanz und die Afteranlage hervor". Wenn der After als letzter Rest des primären Urmundgebietes anzusehen ist, so kann der unmittelbar kranial vor ihm liegende definitive Canalis neurentericus sehr wohl auch gelegentlich hohl bleiben, wie Graf v. Spee bekanntlich einmal beschrieben hat, und auch mit der definitiven Hautoberfläche in Verbindung bleiben. Die Aftermembran besteht nämlich nur aus Ento- und Ektoblast, ohne dazwischentretenden Mesoblast. In der Tat liegen die Überreste des neurenterischen Stranges an der Schwanzspitze bei kleineren Foeten, wie oben schon gesagt, dicht unter dem Ektoblast; Keibel hat Reste des Schwanzdarmes und neurenterischen Stranges zuerst bei menschlichen Embryonen nachgewiesen; ich fand solche Überreste bei Embryonen bis zu 11 mm größter Länge. Überreste des Spinalkanals, von denen wir schon sprachen, finden sich nicht selten an der Steißbeinspitze auch bei noch älteren Embryonen; bei einem weiblichen Embryo (Sign. Foet. 268) von 6 cm größter Länge läßt sich ein solcher Rest des Spinalkanals bis auf die Vorderfläche der Steißbeinspitze verfolgen, so daß man wohl hier von einem „Canalis" neurentericus reden kann, und es besteht an der Schwanzspitze (sofern man den Ausdruck Schwanz in diesem Alter noch gelten lassen will) eine außen breitere trichterförmige Einstülpung der äußeren Haut bis dicht an den Kanal heran. Wir hätten demnach hier einen kleinen Rest des Canalis neurentericus fast noch in Verbindung mit der Hautoberfläche, also nahezu einen Blastoporus (Urmundrest?).

Wir sehen hieraus, daß Reste des Schwanzdarmes eventuell primär und sekundär mit der äußeren Haut in Verbindung bleiben können; welches von beiden für Ribberts Fall zutrifft, ist mir nicht möglich zu entscheiden. Es genüge, dem interessanten Falle eine mir unzweifelhaft wahrscheinlichere Deutung gegeben zu haben.

Es liegt nun nahe, die oben beschriebenen abnorm persistierenden Reste mit bekannten Geschwulstformen in Zusammenhang zu bringen; einerseits ist jedoch die Zahl unserer Befunde noch zu unbedeutend, um die Varietäten der Tumoren daran zu prüfen, andrerseits liegt in Borsts Geschwulstlehre eine so ausführliche Würdigung der Kasuistik der Steißgeschwülste vor, daß es sich erübrigt, auf letztere hier einzugehen. Nur eines muß ich kurz erörtern; in dem oben genannten Falle 1 (siehe Seite 341) fanden wir vor dem Steißbein außer den als Reste des Schwanzdarmes gedeuteten kleineren epithelialen Cystchen oder Kanälchen auch unregelmäßige Zellhaufen angeschlossen, welche wir als sympathische Ganglien deuten konnten, während abseits ein großes Knorpelstück lag.

Nun wäre es wohl denkbar, daß wir in diesem Falle gemeinsame Absprengungen verschiedener Gewebsarten vor uns haben, welche als Grundlage der Steißteratome zu betrachten sei; wenn ein Teil dieser Keimversprengung schon im dritten Monat differenziert erscheint, so könnte das selbst die Annahme eines ursprünglich gemeinsamen Keimes an und für sich nicht hindern, da solche Keime nicht immer Tumoren liefern müssen. Ja, wenn diese Gewebe in den Keimdrüsen lägen, würde ich mich keinen Augenblisk besinnen, sie als Teratomkeim zu betrachten; so aber vermag ich die unverhältnismäßig große Knorpelspange nicht in Zusammenhang mit den übrigens sehr weit auseinanderliegenden Epithelinseln einer gemeinsamen Versprengung zur Last zu legen. Solange also nicht durch weitere Befunde dieser Fall zu einer Umdeutung genötigt wird, ziehe ich vor, die Knorpelspange durch abnormen Gefäßverlauf oder andere Ursache abgetrennt vom Sklerotom anzusehen und die Epithelreste als teilweise persistenten Schwanzdarm zu deuten, eine Auslegung, welche durch die gleichzeitige Persistenz eines

Canalis neurentericus an der Steißbeinspitze erheblich gestützt wird.[1]) —

Das Material an menschlichen Foeten enstammt der Königl. Universitätsfrauenklinik zu Berlin. Herrn Geheimrat Olshausen und Herrn Professor C. Ruge bin ich für die gütige Überlassung zu herzlichem Danke verpflichtet.

### Erklärung der Abbildungen auf Taf. VII.

Fig. 1. Teil aus einem medianen Sagittalschnitt durch 15 mm langen Schweinsembryo. R = Rectum. C. u. = Canalis urogenitalis. A = Analmembran (Aftermembran). G = Genitalhöcker (Phallus). S = Schwanzwirbelsäule. C = zwei epitheliale prävertebrale Cysten. Mikrophotographische Aufnahme.

Fig. 2. Teil eines Querschnittes durch das Becken eines etwa drei Monate alten weiblichen Foetus (Mensch). St = Steißbeinwirbel. Kn = Knorpelinsel. C = Epithelialer Kanalrest. M. p. = Musc. pubococcygeus. R = Rectum. Leitz Lupe 1 × Oc. 4.

Fig. 3. Teil eines Querschnittes durch das Becken eines vier Monate alten menschlichen Foetus. St = Steißbein. C = epitheliale Cyste vor dem Steißbein. L. a. = Lig. anococcygeum. R = Rectum. Leitz Lupe 1 × Oc. 3.

Fig. 4. Von Fig. 3 die präcoccygeale Cyste mit Plattenepithel. Leitz Obj. 6 Oc. 1.

---

# XVIII.

# Über Amyloidfärbung und Amyloid-degeneration.

(Aus der inneren Abteilung des Krankenhauses Bethanien zu Berlin.)

Von

Dr. Edens,

Assistenzarzt an der Abteilung.

(Hierzu Taf. VIII.)

Die Untersuchung der feineren histologischen Vorgänge bei der Amyloiddegeneration hat bisher unter den Schwierigkeiten gelitten, die der Herstellung einwandfrei spezifisch gefärbter und aufgehellter Präparate entgegenstehen.

[1]) Die oben beschriebenen Präparate habe ich inzwischen unter anderen Präparaten demonstriert in der Sitzung der Berl. Ges. f. Geb. u. Gyn. vom 14. April 1905.

Färbt man entparaffinierte Schnitte in Methylviolettlösung, läßt sie lufttrocken werden und bringt sie in Xylol, so tritt doch eine unerwünschte Schrumpfung ein, die mich veranlaßt hat, von dieser Methode abzusehen. Eine Färbung nicht entparaffinierter Schnitte in dünner Methylviolettlösung ergab mir noch nach achttägiger Einwirkung ungleichmäßig gefärbte Präparate. Bei Benutzung stärkerer Methylviolettlösungen mit folgender Differenzierung in Essigsäure oder Salzsäure wird durch die Anwesenheit des Paraffins die Unsicherheit dieser Methode in unangenehmer Weise gesteigert. Zahlreiche Versuche statt Wasser ein anderes Medium als Lösungsmittel des Methylvioletts zu benutzen, das zugleich eine Mischung mit Xylol gestatten sollte, sind mir mißglückt. Xylol selbst eignet sich nicht, da in einer Methylviolettxylollösung keine Metachromasie eintritt, die aber bei nachträglicher Behandlung mit Wasser sofort zum Vorschein kommt. Eine Mischung von Xylol mit Aceton in bestimmten Verhältnissen gab so inkonstante Färbungen, daß sie nicht verwertet werden konnten.

Brauchbare Präparate erhielt ich, wenn ich entparaffinierte Schnitte nach der Färbung mit Fließpapier trocknete und mit Oleum linaloës aufhellte; hierauf Einschluß in Canadabalsam. Die Schönheit der Farben leidet allerdings etwas unter der Einwirkung des Öls, doch bleibt eine scharfe Metachromasie bestehen an gut gefärbten Präparaten. Immerhin ist das Trocknen mit Fließpapier und der direkte Übergang der mit wässeriger Lösung gefärbten Schnitte in Öl eine Prozedur, die man gern vermeiden wird. Es blieb so nur die Möglichkeit, eine intensiv und zugleich scharf differenzierende Lösung zu finden, die auch nichtentparaffinierte Schnitte in kurzer Zeit zu durchdringen vermochte.

Zu diesem Zwecke empfehle ich eine salzsaure Methylviolettlösung, die nach folgender Vorschrift herzustellen ist. Man setzt zu 100 ccm absoluten Alkohols Methylviolett 5 B (Grübler, Leipzig) im Überschuß hinzu, schüttelt durch, läßt absetzen und filtriert nach 24 Stunden. Mit Hülfe dieser Stammlösung stellt man sich folgende Farbflüssigkeit her:

Acidi hydrochlorici (vom spezif. Gewicht 1,124,) 1,0,
Aq. dest. ad . . . . . . . . . . . 300,0,
misce; cui adde
Konzentrierte alkohol. Methylviolettlösung 10,0

In dieser Lösung werden selbst dickere Schnitte von 5—10 μ innerhalb von 24 Stunden völlig durchgefärbt; dann läßt man die Schnitte gerade lufttrocken werden, bringt sie in Xylol zur Entfernung des Paraffins und bettet in Canadabalsam ein. Bei genauer Befolgung der oben gegebenen Anweisung wird eine sehr distinkte Kernfärbung erzielt, die im wesentlichen abhängig ist von dem Salzsäuregehalt der Lösung; bei hohem Gehalt wird die Kerndifferenzierung verwischt, bei zu geringem Gehalt tritt keine ganz scharfe Metachromasie ein. Doch besteht innerhalb dieser Grenzen ein ziemlich breiter Spielraum für den Salzsäuregehalt. Die oben angegebene Zusammensetzung hat mir die besten Resultate

ergeben. Wichtig ist ferner, daß die Kerndifferenzierung bei Benutzung einer alkoholischen Stammlösung schärfer wird als bei wässeriger. Unter den von Grübler in den Handel gebrachten Methylviolettsorten scheint mir bei dem angegebenen Salzsäuregehalt Methylviolett 5 B am geeignetsten zu sein.

Es ist unnötig, die in der salzsauren Lösung gefärbten Schnitte zu wässern, kurzes Abspülen genügt; bei längerem Wässern leidet die Schönheit der Färbung. Paraffinschnitte in Laevulose eingebettet, nachdem die überschüssige Farblösung durch ein kleines Glasrohr abgeblasen war, und solche in Canadabalsam haben mir nach Monaten bis jetzt völlig unveränderte scharfe Metachromasie gezeigt. Um rasch ein sicheres Urteil über Amyloiddegeneration frischer Präparate zu erhalten, genügt es, einen Tropfen der Lösung auf den Schnitt zu bringen; in einer Minute ist die Reaktion ausgesprochen. Man kann jetzt in Laevulose eindecken oder den Schnitt in der Farblösung auflegen, absaugen und umranden. Für den makroskopischen Amyloidnachweis ist dagegen die Lösung nicht geeignet.

Eine Doppelfärbung wie die von Birch-Hirschfeld angegebene halte ich für unzweckmäßig, da sie die Amyloidreaktion der Kerne verdecken kann; um so mehr, wenn es möglich ist, durch eine reine Methylviolettfärbung denselben Effekt zu erzielen.

Die Färbung mit der angegebenen Methylviolettlösung vereinigt Schnelligkeit mit Sicherheit. An entparaffinierten und frischen Schnitten tritt die Färbung gleich schnell ein, eine Überfärbung ist auch bei tagelanger Einwirkung der Lösung ausgeschlossen. Ich habe mit keiner anderen Methode so absolut scharfe Farbenunterschiede erhalten, die auch die geringsten Spuren von Amyloid sicher erkennen lassen. Dann liegt ein großer Vorteil in der Konstanz der Resultate, da Schwankungen, wie sie durch die Art des Organes und die Dicke des Schnittes bei Überfärbung mit folgender Differenzierung trotz Anwendung derselben Lösungen verursacht werden mußten, nicht vorkommen können.

Ein der Methylviolettfärbung überhaupt anhaftender Mangel, die metachromatische Färbung von Schleim und Knorpel, tritt auch bei Anwendung der von mir angegebenen Lösung ein. Als geeignetes Objekt zum Studium dieser Fragen wählte ich die Zunge und die Schleimhaut des Schlundes. Die Schleimdrüsen des Zungengrundes zeigen je nach ihrem Funktionszustande eine verschieden starke Rotfärbung. Man findet nebeneinander scharf blau gefärbte Drüsentubuli, ganz rot gefärbte und solche, bei denen zwischen blauen Drüsenzellen

eine rot gefärbte, oder umgekehrt zwischen roten eine blaue eingesprengt ist; schließlich sieht man Zellen, an denen eine beginnende Rotfärbung bemerkt wird. Diese Verhältnisse finden sich in Fig. 1 Taf. VIII wiedergegeben. Der Farbenton entspricht, soweit es die Reproduktion überhaupt gestattete, dem des aufgehellten Originalpräparates. Das Rot hat durch die Xylolbehandlung einen violetten Schimmer erhalten, der aber die Schärfe der Reaktion nicht beeinträchtigt und auch an der metachromatisch gefärbten Amyloidsubstanz eintritt (s. Fig. 1 Taf. VIII den feinen um den einen Drüsentubulus laufenden Amyloidstreifen, sowie Fig. 2 und 3). Der Inhalt der Drüsenausführungsgänge ist meist ebenso rot gefärbt wie die stark gefüllten Drüsen in Fig. 1. Besonders bei Anwendung stärkerer wässeriger Methylviolettlösungen tritt so lebhafte Rotfärbung ein, daß kein Unterschied den amyloid degenerierten Partien gegenüber gefunden werden kann; differenziert man nun in dünner Salzsäurelösung (0,3 %), so findet man für die entfärbende Wirkung der Säure die rotgefärbten Drüsen und die amyloid degenerierten Stellen im ganzen gleich empfindlich, so daß auf diesem Wege kein sicherer Aufschluß darüber erhalten werden kann, was amyloid entartet, was Schleim ist. Daß hier keine ungeschickte Differenzierung, sondern ein Mangel der Reaktion überhaupt vorliegt, scheint mir durch die ebenso ausfallende Färbung in der sauern Methylviolettlösung bewiesen. Die Färbung in dünner Lösung, die mir als sicherste Methode gilt, gibt nicht diese Rotfärbung einzelner Drüsentubuli und Epithelien. Doch ist zu beachten, daß immer eine frisch hergestellte Lösung benutzt wird, da alte Lösungen selbst in einen roten Farbenton umschlagen und die Präparate diffus rot färben.

Wässert man die in saurer Methylviolettlösung gefärbten Schnitte sorgfältig, so verschwindet bis auf die tatsächlich amyloid degenerierten Gewebsteile jede verdächtige Rotfärbung aus den Drüsen. Da die Methylviolettlösung zu den optisch partiell auflösbaren Solutionen gehört,[1]) so findet in den Schleimdrüsen vielleicht nur eine lockere Bindung der Körnchen statt, während die echte Lösung vom Amyloid resorbiert wird.

[1]) L. Michaëlis, Deutsche mediz. Wochenschrift 1904, Nr. 24.

Auch Knorpel zeigt mehr oder weniger deutliche Metachromasie, besonders der Zellen, bei jeder Art der Methylviolettfärbung; an ganz dünnen Schnitten sieht man aber doch bei Färbung in saurer Methylviolettlösung und nachfolgendem Wässern einen so erheblichen Unterschied, daß keine Verwechselung möglich ist.

Von allgemeinem Interesse bleibt immerhin, daß innerhalb von Zellen Substanzen gebildet werden können, die eine deutliche Neigung haben, sich mit Methylviolett rot zu färben, daß diese Substanzen einmal ein integrierender Bestandteil der betreffenden Zelle (Knorpel), ein anderes Mal der Ausdruck eines bestimmten Funktionszustandes (Drüsen) sein können. Die Rotfärbung kommt den betreffenden Drüsen und Knorpeln überhaupt zu, findet sich also nicht nur bei Personen, die amyloid krank sind. Allerdings scheint die beschriebene Rotfärbung von Drüsenzellen des Zungengrundes nicht konstant zu sein; in einem Falle sehr vorgeschrittener Amyloiddegeneration fand ich z. B. die Färbung nicht.

In den sämtlichen übrigen Mundspeicheldrüsen — Parotis, Sublingualis, Submaxillaris, Glandula Nuhnii — habe ich weder bei gesunden noch bei amyloidkranken Individuen Metachromasie des Drüsenparenchyms gesehen; dagegen traf ich an der Peripherie der Drüsentubuli häufig Bildungen — feinste rote Fäden mit scharf roten knotigen Verdickungen —, die als „degenerierte“ Tunica propria angesehen werden mußten. Ein schmaler roter Saum begleitete auch häufig die Drüsenausführungsgänge der Schlundschleimhaut bis zur Mündung, hörte hier dann aber auf, während an der Zunge, an der Grenze von Epithel und Tunica propria häufig in großer Ausdehnung ein schmaler Amyloidstreifen sichtbar war, der jedoch nie Ausläufer zwischen die Epithelien aussandte.

Schwer zu deutende Bilder erhielt ich an Längs- und Querschnitten von glatten Muskelbündeln in der Submucosa der Schlundschleimhaut (Sinus pyriformis). An vielen längsgetroffenen Muskelbündeln fanden sich zahlreiche rote Punkte, die als degenerierte Kerne imponierten. Auch bei starker Vergrößerung sah man an dünnen Schnitten Bilder, die so gedeutet werden konnten, wenn überhaupt aus Form und Lagerung der

Amyloidbildungen ein Schluß auf das Substrat der Degeneration gezogen werden sollte. Da man weder eine partielle Amyloiddegeneration eines Kernes, noch auch in degenerierten Kernen eine Struktur erwarten kann, so bleibt für die Diagnose kein anderer Weg. An Querschnitten fand ich auch nur mehr oder weniger unregelmäßig gebildete Amyloidschollen in den Muskelbündeln, keine Ringbildungen. Bedenklich machte jedoch die große Anzahl der scheinbar degenerierten Kerne, die bedeutend zahlreicher waren, als der Norm entsprochen hätte, dann auch entsprachen sie in ihrer Lage häufig nicht Stellen, an denen Kerne vermutet werden durften. Das Verhältnis zum Protoplasma der Muskelfasern ließ sich nicht immer feststellen, da das Methylviolett an dem ödematösen Muskelgewebe in den dünnen Schnitten nur eine unvollkommene Protoplasmafärbung gibt. Ich habe an die Möglichkeit gedacht, es handle sich um eine Ablagerung des Amyloids in Form einer Wellenlinie, deren Kuppen Kerne vortäuschten, während die Täler unter die Schnittebene gefallen seien. Hiergegen sprach aber, daß die Kerne häufig zu dicht aufeinander folgten, teilweise etwas schräg oder quer zur Faserrichtung standen und daß keine entsprechenden Sagittalschnitte zur Wellenebene erhalten wurden. Die Bilder wurden mir erst klar, als ich wiederholt an Schnitten von 3—4 μ Dicke eine deutliche Spiralform von Amyloidfäden fand. Wenn die bestehende Ansicht, die Konfiguration der Amyloidbildungen sei im ganzen vorgezeichnet durch den Verlauf der Lymphgefäße, richtig ist, so muß hieraus geschlossen werden, daß die Lymphe in Spiralen um die Muskelfasern zirkuliert.

In den Abbildungen 2 und 3 der Taf. VIII sind die soeben beschriebenen Befunde wiedergegeben. Fig. 2 soll eine Übersicht geben über die besprochenen Verhältnisse der Amyloidablagerung. Das kleine Präparat tut dies in relativ vollkommener Weise. Oben sieht man einen mehrfach eingeschnürten Kern, zu beiden Seiten Amyloidschollen, die in Form und Größe diesem Kern sehr ähnlich sind: am unteren Ende liegt eine Reihe von Amyloidschollen, die in ihrer Größe Kernfragmenten entsprechen. Zahl und Anordnung der Schollen sprechen gegen die Annahme degenerierter Kerne. Man müßte sonst

schon ein Aneinanderrücken von Kernen nach Zerfall des Protoplasmas der Muskelfaser annehmen. Beweisend ist am oberen Ende der Reihe die zarte Überlagerung eines Kernes, die bei der geringen Dicke des Schnittes, 3 μ, nicht von einem überlagerten degenerierten Kern herrühren kann. In Fig. 3, Taf. VIII ist der Versuch gemacht, die nur beim Spielen der Mikrometerschraube deutlich erkennbare körperliche Spiralform eines Amyloidfadens darzustellen. Die etwas blasser gehaltenen Abschnitte der Windungen liegen tiefer und sind im Präparate von einer zarten, blauen Schicht Muskelsubstanz überlagert. In der größten Windung ist die Amyloidsubstanz in mehrere Teile zerbröckelt.

Die in den Schnitten der Zunge und Schlundgegend verlaufenden Nervenfasern zeigten nie Amyloideinlagerung, doch fand ich im übrigen bei demselben Individuum das von Wichmann[1]) bereits geschilderte Verhalten der Nervensubstanz gegenüber der Amyloiddegeneration durchaus bestätigt. Im besonderen habe ich nie Rotfärbung der sogenannten Corpora amylacea und arenacea gefunden. Auch die Prostatakonkretionen färben sich stets blau. Eine endgültige reinliche Scheidung der Corpora amylacea von geschichteten Amyloidbildungen ist aber auch hierdurch nicht gegeben, da ja an echtem Amyloid die Methylviolettreaktion versagen kann. Die Corpora amylacea der Nervensubstanz sind wiederum so verschieden von denen der Epiphyse und der weichen Hirnhäute und den Prostatakonkretionen, daß auch die verschiedene Lichtbrechung kaum für eine Trennung genügenden Anhalt bieten wird.

Die Degeneration von Bindegewebsfasern betreffend, wie ich[2]) sie in lymphoiden Organen beschrieben habe und wie sie in der Milz neben Degeneration von Lymphzellen in einer mir nachträglich bekannt gewordenen Arbeit von Odenius[3]) geschildert worden ist, möchte ich hier erwähnen, daß ich außer an den bereits bekannten Orten keine Degeneration sicher habe nachweisen können.

[1]) Wichmann, Zieglers Beiträge. 1893. Bd. 13.
[2]) Ziegler Beiträge. 1903. Bd. 35.
[3]) Odenius, Nordiskt Medicinskt Arkiv. Arg. 1904. Nr. 7.

Über die Entstehung des Amyloids und die damit eng zusammenhängende Frage nach den Beziehungen zwischen lokaler und allgemeiner Amyloidbildung hat M. B. Schmidt[1]) in seinem Referate eine Darstellung gegeben, die zu anderen Schlüssen führt, als ich sie seinerzeit glaubte ziehen zu sollen. Schmidt sagt: „Die lokalen Amyloidbildungen sind an diejenigen Gewebe gebunden, welche die Speicher für die Chondroitinschwefelsäure abgeben, nämlich Knorpel und elastische Substanz, und beruhen auf örtlichen Störungen in diesen; die allgemeine Amyloidose aber ist das Resultat einer Stoffwechselanomalie und von den genannten lokalen Bedingungen unabhängig." Die isolierten Organamyloide (Amyloid einer Lymphdrüsengruppe z. B.) „sind immer nur als sekundäre Zustände im Gefolge einer allgemeinen Störung, welche generalisierte Amyloidose hervorrufen kann, beobachtet und müssen als atypische Anfänge einer allgemeinen Amyloiddegeneration aufgefaßt werden, bei welcher die ungewöhnliche Lokalisation durch lokale Schädigung der betreffenden Organe während der Grundkrankheit veranlaßt war."

Es ist schon an und für sich mißlich, für die Entstehung einer Substanz mit so hervorstechenden Eigenschaften, wie sie das Amyloid bietet, einen doppelten Modus anzunehmen. Dazu kommt, daß nur der Knorpel der oberen Luftwege bisher für die Entwicklung lokalen Amyloids verantwortlich gemacht werden könnte; es muß auffallen, warum nicht der Knorpel anderer Körperregionen dieselben Erscheinungen bietet. Ferner muß doch auch für die lokale Amyloidentwicklung der Luftwege ein auslösendes Moment, „eine örtliche Störung" angenommen werden.

Während man sich in letzter Zeit vorzugsweise bemüht hat, die Frage nach dem auslösenden Momente, besonders durch Tierexperimente, zu klären und hierbei in der Auffindung der „toxischen Schädlichkeit" sicher einen wichtigen Schritt vorwärts getan hat, verzichtet Schmidt wenigstens zur Erklärung der lokalen Amyloidbildungen in den Luftwegen auf diesen Fortschritt, gibt aber nicht an, welcher Art die örtliche

[1]) Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft. Siebente Tagung. Berlin, 26.—28. Mai 1904.

Störung ist, die zur lokalen Amyloidbildung führt. Es kann sich doch nur um eine Schädlichkeit, eine Störung handeln, die entweder die Knorpelsubstanz zur Produktion des Amyloids selbst (dies würde Maximows[1]) Theorie über die Entstehung des allgemeinen Amyloids entsprechen), oder zur Sekretion einer Substanz, die mit normaler Lymphe Amyloid bildet, oder zur Abscheidung von Chondroitinschwefelsäure im Übermaß anregt.

Im zweiten Falle läge ein Entstehungsmodus vor, der ebensogut für die Bildung des allgemeinen Amyloids gelten kann.

Für eine Bildung von Chondroitinschwefelsäure im Überschuß läßt Schmidt die Möglichkeit gelten, daß sie eine Folge chronischer Schleimhautentzündung der Luftwege sei. Die Fütterungsversuche von Oddi[2]) und Kettner[3]), der Umstand, daß bei der allgemeinen Amyloiderkrankung die erste und stärkste Ablagerung in Organen stattfindet, die keine Spuren von Knorpelsubstanz enthalten, scheinen mir zu beweisen, daß die für eine Amyloidbildung erforderliche Menge von Chondroitinschwefelsäure stets im Körper zur Verfügung steht. Auch habe ich an zahlreichen Präparaten aus Schlund- und Kehlkopfgegend bei allgemeiner Amyloiderkrankung nie Amyloiddegeneration der Knorpel selbst und immer nur ganz geringe Amyloidspuren in der Umgebung des Knorpels gefunden; dasselbe gilt vom Knorpel überhaupt (Wichmann a. a. O.). Deshalb halte ich es für verfehlt, einen lokalen Zusammenhang und eine Abhängigkeit der Amyloidbildung von der Knorpelsubstanz des Körpers ableiten zu wollen. Der auf derselben Grundlage, d. h. wegen des gemeinsamen Gehaltes an Chondroitinschwefelsäure angenommene Zusammenhang zwischen elastischem Gewebe und Amyloid wird von Schmidt selbst zurückgewiesen.

Um seine Theorie zu stützen, die lokalen Amyloidbildungen seien an diejenigen Gewebe gebunden, welche die Speicher für die Chondroitinschwefelsäure abgeben, muß Schmidt die nicht am Respirationstraktus beobachteten Fälle von lokalem

[1]) Maximow, Dieses Archiv Bd. 153.

[2]) Oddi, Archiv für experim. Pathol. u. Pharmak. 1893. Bd. 33.

[3]) Kettner, ibid. 1902. Bd. 47.

Amyloid abtrennen. Er bezeichnet sie als isolierte Organamyloide, die sekundäre Zustände seien, im Gefolge einer allgemeinen Störung, welche generalisierte Amyloidose hervorrufen könne; die Beschränkung des Amyloids erklärt sich durch lokale Reizzustände.

Zunächst stehen, soweit mir bekannt, 11 Fälle von isoliertem Organamyloid 23 Fällen von lokalem Amyloid des Respirationstraktus gegenüber; in dem Falle von Stratz[1]) fehlt jeder Anhalt für eine allgemeine Störung, die zu generalisiertem Amyloid hätte führen können. Dann muß hier hervorgehoben werden, daß de facto in beiden Kategorien derselbe Befund erhoben wurde: eine örtlich beschränkte Amyloidablagerung bei fehlender Amyloiderkrankung.

Da bis jetzt aus dem Studium der allgemeinen Amyloiderkrankung, wie bereits erwähnt, nicht der geringste Anhalt für eine Bildung von Amyloidsubstanz aus Knorpel hat gewonnen werden können, da ferner den Amyloidtumoren der Luftwege eine relativ große Anzahl Amyloidbildungen in anderen Körperteilen gegenübersteht, die auf Grund des objektiven Befundes zunächst auch als lokales Amyloid bezeichnet werden müssen, so halte ich erst dann eine prinzipielle Trennung für berechtigt, wenn nachgewiesen ist, daß für die Entstehung dieser Bildungen verschiedener Lokalisation keine einheitliche Erklärung möglich ist.

Die Erörterungen über die Genese des Amyloids haben bisher die Frage wenig berücksichtigt, ob und wie weit die Theorien auch für lokale Amyloidbildung gültig sind. Ich will versuchen, kurz die aus den histologischen Untersuchungen resultierenden Schlüsse in dieser Richtung zusammenzufassen.

Es ist bekannt, daß selbst sehr ausgedehnte chronische Lungentuberkulose verhältnismäßig selten zur Amyloiddegeneration führt, daß dagegen bei gleichzeitiger Darmtuberkulose Amyloid bedeutend häufiger auftritt (v. Schrötter[2])). Es läßt sich dies so erklären, daß infolge des lebhaften Gasaustausches in der Lunge die Toxine nicht ungehindert zur Ausbildung kommen oder zum größten Teile in der Lunge selbst wieder

[1]) Stratz, Zeitschrift für Geburtshilfe. 1889. Bd. XVII.

[2]) v. Schrötter in A. Ott, Chemische Pathologie der Tuberkulose.

unschädlich gemacht werden und deshalb nicht in die Zirkulation gelangen. Bei Darmtuberkulose oder Knochenkaries z. B., also in Fällen, wo der Herd der Toxinbildung einer weniger energischen Oxydation ausgesetzt ist als in der Lunge, werden größere Toxinmengen zur Entwicklung kommen und durch die Lymphe dem Blute zugeführt werden. Der Oxydationsprozeß in der Lunge genügt nicht mehr, um die toxischen Bestandteile zu vernichten, sei es, daß deren Menge zu groß ist, oder daß sich bereits beständigere Verbindungen gebildet haben. Bemerkenswert ist nun, daß diese den Organen zugeführte toxische Komponente des Amyloids nicht überall in gleicher Weise die Bedingungen zur Amyloidbildung findet. Die Hauptbildungsstätten des Amyloids, Leber, Milz, und auch die Niere darf wohl hierher gerechnet werden, sind zugleich die Hauptabbauorgane, so daß der Schluß nahe liegt, die Amyloidbildung finde statt durch Verbindung der vom primären Krankheitsherde aus in den Blutkreislauf geworfenen toxischen Komponente mit einem wahrscheinlich pathologisch umgewandelten Eiweißabbauprodukt, das a priori in den verschiedenen Organen eine mehr oder weniger verschiedene Zusammensetzung haben kann und nach Neuberg[1]) hat. Wenn nach Exstirpation der Milz bei Tieren keine Bildung von Amyloid zustande kommt (Davidsohn[2])), so ist hieraus zu schließen, daß mit dem Ausfall der Milzfunktion eine Komponente eliminiert wird, die für die Entstehung der Amyloidsubstanz unerläßlich ist. Es braucht deshalb noch nicht die Milz als Produzentin des Amyloids angesehen zu werden.

Bei der geschilderten Entstehungsweise des Amyloids erklärt es sich ungezwungen, warum in der Lunge mit ihrer energischen Oxydation und verhältnismäßig geringen inneren Atmung keine oder geringe Amyloidablagerung stattfindet. Über den Stoffwechsel des Nervensystems ist zu wenig bekannt, als daß sichere Schlüsse möglich wären, warum hier eine so minimale, in der Gehirn- und Rückenmarksubstanz überhaupt keine Amyloidbildung stattfinde. Immerhin darf wohl angenommen werden,

[1]) Neuberg, Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft. Siebente Tagung. Berlin, 26.—28. Mai 1904.

[2]) Davidsohn, ibid.

daß der Eiweißumsatz im Vergleich zu den großen Unterleibsdrüsen gering ist und vor allem eine sehr rasche Abfuhr der Stoffwechselprodukte im Zentralnervensystem statthat.

Abgesehen von diesen allgemeinen Hauptbedingungen für die Amyloidablagerung bestehen sicher noch andere Verhältnisse mehr spezifischer Art, die für die Amyloidentstehung von Bedeutung sind. Beweis hierfür ist zunächst, wie schon erwähnt, die von Neuberg nachgewiesene verschiedene Konstitution des Amyloids in verschiedenen Organen. Dann erscheint mir wichtig, daß im Stützgewebe der Glandula Nuhnii, der Sublingualis und der Drüsen des Zungengrundes eine sehr starke Amyloidinfiltration gefunden wird, während die Submaxillaris und Parotis desselben Falles nur Spuren von Amyloid aufwiesen. Ich weise darauf hin, daß gerade in Schleimdrüsen eine, wenn auch unbeständige Metachromasie des Sekretes und der Drüsenzellen beobachtet wurde und daß die interstitielle Amyloidentartung ebenfalls gerade in den schleimproduzierenden Drüsen des Mundes auftritt.

Während bei der allgemeinen Amyloiderkrankung die toxische Komponente in der Lymphe durch den Ductus thoracicus dem Blute und von diesem den Organen zugeführt wird, kann man sich vorstellen, daß unter besonderen Umständen — bei Entzündungen, Geschwülsten — das in die Lymphe aufgenommene Toxin an Ort und Stelle oder unterwegs vor dem Eintritt in das Blut mit Eiweißkörpern zusammentrifft, die das Toxin zu Amyloid zu ergänzen vermögen.

Dieser Modus scheint mir in den meisten Fällen lokalen Amyloids vorzuliegen. Dafür spricht besonders die sehr auffallende netzförmige Anordnung des Amyloids zahlreicher Amyloidtumoren; es ist wohl zweifellos, daß diese Anordnung dem Lymphgefäßnetz entspricht; warum aber in den betreffenden Fällen die Amyloidablagerung in dieser sonst nicht beobachteten, vom Verlauf der Gefäßlymphscheiden im ganzen unabhängigen Weise erfolgte, während sonst die Lymphscheiden der kleinen Gefäße Prädilektionsstätte der Abscheidung sind, dafür fehlte bisher die Erklärung.

Da hiernach bei der allgemeinen Amyloiddegeneration eine Blutpassage des Toxins die Regel zu sein scheint, ist es erklärlich,

warum nicht am Toxinherde selbst die stärkste Ablagerung stattfindet. Doch können auch bei der allgemeinen Amyloiddegeneration Verhältnisse eintreten, die zu einer stärkeren Deponierung von Amyloidsubstanz in Miliartuberkeln und Miliarsyphilomen führen und dadurch die Verwandtschaft zwischen lokaler und allgemeiner Amyloiddegeneration zum Ausdruck bringen. Ich habe allerdings nur in zwei Fällen dies Verhalten an Leberschnitten beobachten können und beschrieben; gleichwohl beweist dies, daß Tuberkel nicht immer ärmer an Amyloid sind als ihre Umgebung.

Wenn ich früher (l. c.) die lokale Amyloiderkrankung definiert habe als „die auf den Teil eines Gesamtorganes beschränkte, durch eine von den allgemeinen Ursachen für Amyloidentartung unabhängige örtliche Prädisposition ausgelöste Amyloiddegeneration", so kann ich bei dieser Fassung bleiben. Die örtliche Prädisposition besteht eben darin, daß sich in dem Lymphabflußgebiete des Toxinherdes infolge von lokalen Stoffwechselanomalien Eiweißprodukte vorfinden, die die Toxinkomponente zu Amyloid ergänzen. Man kann sich vorstellen, daß diese Stoffwechselanomalien, die meistens eine Folge von Entzündungen oder Geschwülsten sein werden, ein Analogon bilden zu den durch die chronische Intoxikation bei allgemeiner Amyloidosis hervorgerufenen. Der Umstand, daß bei lokaler Amyloiddegeneration zur Amyloidbildung offenbar eine pathologisch umgewandelte Eiweißkomponente nötig ist, macht dies auch für die allgemeine Amyloiderkrankung wahrscheinlich. Beide Komponenten, die toxische und die Eiweißkomponente, werden bei chronischen Katarrhen — Laryngitis, Angina, Conjunctivitis — gegeben sein.

Es ergibt sich demnach für die lokale und allgemeine Amyloiderkrankung eine gemeinsame Ursache: der Toxinherd; ferner die gleiche Entstehungsart: Verbindung der toxischen Komponente mit einem pathologisch umgewandelten Eiweißprodukt; dagegen ist bei der allgemeinen Amyloidosis die Eiweißkomponente ein Resultat der allgemeinen Intoxikation, bei der lokalen Amyloiddegeneration das Resultat einer örtlichen Gewebserkrankung. Der Unterschied ist ein gradueller; bei der lokalen Erkrankung findet eine geringere Produktion von

Toxinen statt, die unter normalen Verhältnissen wohl im Körper vernichtet worden wären, infolge von Komplikationen aber eine besonders günstige Gelegenheit finden, sich zur Amyloidsubstanz zu komplementieren, und die damit den Beweis liefern für ihre Identität mit den toxischen Schädlichkeiten, die für die allgemeine Amyloiderkrankung verantwortlich gemacht werden.

### Erklärung der Abbildungen auf Taf. VIII.

Fig. 1. Zungengrund. Drüsentubuli mit Zellen in verschiedenem Füllungszustande. Färbung in Salzsäure-Methylviolettlösung. Einbettung in Canadabalsam. Zeiss Obj. D. Oc. 2. Tub. 160.

Fig. 2. Schleimhaut des Sinus pyriformis. Schnitt von 3 μ Dicke. Amyloidinfiltration einer glatten Muskelfaser der Submucosa. Färbung in Salzsäure-Methylviolettlösung. Einbettung in Canadabalsam. Zeiss Apochrom. 2 mm. Appert. 130. Hom. Imm. Kompens. Oc. 8. Tub. 160.

Fig. 3. Schleimhaut des Sinus pyriformis. Schnitt von 4 μ Dicke. Amyloidspirale, aus einer glatten Muskelfaser der Submucosa. Färbung in Salzsäure-Methylviolettlösung. Einbettung in Canadabalsam. Zeiss Apochrom. 2 mm. Apert. 130. Hom. Imm. Komp. Oc. 8. Tub. 160.

---

# XIX.
# Kleinere Mitteilungen.

1.

## Ein Verfahren zur Erzielung haltbarer Amyloidpräparate.

(Aus dem Pathologischen Institut in Halle a. S.)

Von

Dr. P. Meyer, Assistenten des Instituts.

Bekanntlich ist es schwer, Amyloidpräparate für histologische Kurse als brauchbare Dauerpräparate (Xylol-Kanadabalsam) herzustellen. Die gebräuchlichen Techniken von Schmorl, v. Kahlden-Gierke, Eberth-Friedländer usw. geben keine Methoden an, welche die typische Metachromasie des Amyloids im Balsampräparat erkennen lassen. Auch in

der Enzyklopädie der mikroskopischen Technik[1]) ist nichts darüber zu lesen.

Die Herstellung eines Dauerpräparats scheitert daran, daß die Anilinfarben, insbesondere das Methylviolett, welches für Kurszwecke am prägnantesten die Metachromasie vor Augen führt, durch die der Färbung folgende entwässernde Alkoholbehandlung ausgezogen werden. Und ebenso löst bei der Jodreaktion der Alkohol das Jod auf.

Allerdings kann man mittels der Methode, die Schnitte vor der Entparaffinierung zu färben,[2]) sehr leicht Balsampräparate herstellen, in denen die rote Metachromasie der amyloiden Teile deutlich hervortritt und „beschränkt" haltbar bleibt, wie Schmorl angibt; aber für Kurszwecke — und nur auf diese kommt es im Vorliegenden an — ist diese Methode nicht geeignet. Denn das Übertragen der einzelnen Schnitte mit dem Spatel wäre wohl ein zu zeitraubendes Verfahren und man müßte ja die Schnitte dann gleich einzeln auf dem Objektträger auffangen.

Absolut sicher für die Dauer ist auch die Färbung mit polychromem Methylenblau nicht. Das Kresylviolett, wie es zuletzt besonders von Davidsohn[3]) empfohlen wurde, färbt die amyloiden Teile metachromatisch; es lassen sich bei seiner Anwendung auch Balsampräparate herstellen, über deren Dauervermögen ich jedoch ein eigenes Urteil nicht besitze. Nach Litten[4]) sind die Tiazime und Oxazime, das Thionin und Kresylviolett die einzigen Farbstoffe, welche die Amyloidsubstanz „himmelblau" färben, während Methylviolett auch andere Substanzen metachromatisch färbt. Ich habe übrigens diese himmelblaue Färbung mit Kresylviolett, von Grübler in Leipzig bezogen, niemals feststellen können, sondern stets einen roten Farbenumschlag eintreten sehen. Für Kurszwecke ist es von geringerer Bedeutung, daß Methylviolett auch andere Substanzen metachromatisch färbt, denn es soll ja hier das Amyloid nicht zum ersten Male

[1]) Enzyklopädie der mikroskopischen Technik von Ehrlich, Krause, Mosse, Rosin. 1903.

[2]) Bei dieser Methode werden die Paraffinschnitte in eine Schale gebracht, die mit der warmen Farblösung gefüllt ist; Prozeduren wie Differenzieren, Entfärben und Nachfärben können ebenfalls vorgenommen werden. Wenn die Färbung, Differenzierung usw. beendet ist, wird der Schnitt mit dem Spatel auf warmes Wasser übertragen und mit einem Objektträger aufgefischt. Der Schnitt wird dann im Brutschrank getrocknet und nun erst durch Xylol entparaffiniert. Bei Anwendung dieser Methode gelingt es, gefärbte Präparate in Kanadabalsam einzuschließen, ohne daß man sie vorher mit Alkohol zu entwässern braucht. Nach Schmorl: Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden. 1904. S. 49.

[3]) Verhandlung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft. 7. Tagung. Berlin 1904 S. 40.

[4]) Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft. 7. Tagung. Berlin 1904 S. 47.

festgestellt werden, sondern es soll nur das Amyloid, dessen wahre Natur durch 1. die Metachromasie, 2. die Jodaffinität, 3. die amylumähnliche Blaufärbung nach Jod- und Schwefelsäurezusatz (nach Davidsohn[1]) erwiesen ist, in auffälligster Weise vor Augen geführt werden.

Versuche, die ich darüber angestellt habe, ob es vielleicht durch eine der Färbung vorausgehende oder nachfolgende oder eine doppelte Beizung (mit Eisenalaun, Kaliumpermanganat) gelänge, den Anilinfarbstoff im Alkohol festzuhalten, schlugen völlig fehl.

Die Schwierigkeit, das entparaffinierte Präparat durch Alkohol zu entwässern, umging ich durch die Trocknung. Das mit Methylviolett gefärbte, mit stark verdünnter Essigsäure in bekannter Weise differenzierte und in Wasser abgespülte Präparat wird an der Luft getrocknet und dann sofort ins Xylol mit nachfolgendem Kanadabalsam gebracht. Auf diese Weise bleibt die Metachromasie deutlich erhalten; in intensiv leuchtend roter, fast rubinroter Farbe treten die amyloiden Teile hervor. Allerdings leidet die Gewerbsstruktur etwas, die bei Methylviolettfärbung so wie so nur undeutlich hervortritt. Wenn es aber nur darauf ankommt, den Farbenunterschied festzuhalten, wie dies für Kurszwecke der Fall ist, dann liefert diese Methode gute Bilder.

Im Gegensatz zu diesen Methylviolettpräparaten war es leider nicht möglich, die Jodreaktion dauernd zu erhalten; ich schreibe dieses der Paraffin-Einbettung zu. Wie auch Schmorl angibt, sind Paraffinschnitte zur Jodreaktion überhaupt nicht besonders geeignet. Dagegen gelingt es, Corpora amylacea der Prostata durch die Trocknung dauernd gelbbraun zu erhalten, während das übrige Gewebe kaum durch die Jodierung gefärbt erscheint.

Das von Harz[2]) für Stärkekörner angegebene Jodparaffinöl habe ich ebenfalls versucht zur Amyloidreaktion zu benutzen, bislang aber ohne Erfolg. Die Trockenmethode ist, wie sich von selbst ergibt, nur für aufgeklebte Paraffinschnitte anwendbar; Gefrierschnitte und Celloidinpräparate können nicht getrocknet werden, da die Schnitte bei der Trocknung sehr stark schrumpfen und zuletzt sich völlig verkrümeln.

Für aufgeklebte Paraffinschnitte haben wir aber, wie ich zusammenfassen möchte, in der Trockenmethode ein brauchbares Mittel, um die Metachromasie des Amyloids in Kanadabalsam für Kurszwecke dauernd zu erhalten.

[1]) Davidsohn l. c.

[2]) C. O. Harz, Jodparaffinöl, ein neues Mikroreagens und Einbettungsmedium. Zeitschrift für wissenschaftliche Mikroskopie. Bd. XXI. Heft 1. 1904.

2.

# Über Metallfärbungen verkalkter Gewebeteile.

Von
Prof. Dr. Wilhelm Stoeltzner,
Direktor der Universitäts-Poliklinik für Kinderkrankheiten in Halle a. S.

---

Die Histologie kennt eine Reaktion auf phosphorsauren Kalk, die 1901 von Julius v. Kóssa angegeben worden ist.[1]) Sie besteht darin, daß die Schnitte, bei deren Präparation natürlich alle kalklösenden Flüssigkeiten vermieden werden müssen, bei Zutritt von hellem Tageslicht 1/2 bis 1 Stunde lang in einer 1 bis 5 prozentigen Lösung von Argentum nitricum belassen werden; nach Ablauf dieser Zeit hat sich der Kalk tief schwarz gefärbt.

Die Methode hat den Nachteil,[2]) daß die Schnitte nachdunkeln; man kann sich hiergegen zwar dadurch sichern, daß man die Präparate vor dem Einbetten auf kurze Zeit in eine Lösung von unterschwefligsaurem Natron überträgt; nunmehr entsteht aber die Schwierigkeit, daß die Färbung ihre Haltbarkeit verliert, wenn nicht das unterschwefligsaure Natron durch sehr sorgfältiges Auswaschen wieder vollständig entfernt wird. Weitere Mängel der Methode sind, daß sie helles Tageslicht voraussetzt und daß sie relativ viel Zeit beansprucht.

Mir ist nun eine bei weitem vollkommenere Methode der Kalknachweisung durch Silber schon seit dem Jahre 1899 bekannt.

Ich habe damals in Gemeinschaft mit Salge ausgedehnte Versuche darüber angestellt, was dabei herauskommt, wenn man histologische Schnitte denjenigen Manipulationen unterwirft, die man in der Photographie anwendet, um an belichteten Bromsilberplatten das photographische Bild hervorzurufen.[3])

Wir haben damals mit Schnitten von rachitischen Knochen experimentiert; wir behandelten sie zunächst einige Minuten mit dünner Argentum nitricum-Lösung, übertrugen sie nach Auswaschen in destilliertem Wasser in Bromnatriumlösung und setzten nunmehr diese gesilberten Präparate, an denen zunächst von Färbung noch nichts zu sehen war, der Einwirkung von irgend einem der zahlreichen photographischen Entwickler aus. In dem Entwickler trat dann stets fast momentan eine sehr deutliche Silberfärbung hervor, die sich, ganz ebenso wie der Silberniederschlag im

[1]) Julius v. Kóssa, Über die im Organismus künstlich erzeugbaren Verkalkungen. Beiträge zur pathol. Anat. u. zur allgem. Pathol. Bd. 29, H. 2. 1901.

[2]) S. Schmorl, Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden. 2. Aufl. Leipzig 1901. F. C. W. Vogel.

[3]) Salge und Stoeltzner, Eine neue Methode der Anwendung des Silbers in der Histologie. Berliner klin. Wochenschr., 1900, Nr. 14.

photographischen Negativ, vergolden und platinieren, und mit Uran und Quecksilber verstärken ließ.

Die mikroskopische Betrachtung ergab, daß sich auf diese Weise mit Silber dieselben Gewebeelemente färben lassen, wie etwa mit Hämatoxylin, also vor allem die Kerne; und in entkalkten rachitischen Knochen die verkalkt gewesene Knochengrundsubstanz.

Wir haben damals zahlreiche Versuche auch an durch mehrmonatiges Verweilen in Müllerscher Flüssigkeit nur unvollständig entkalkten rachitischen Knochen angestellt; das färberische Verhalten der vollständig entkalkten Präparate interessierte uns aber in jener Zeit so überwiegend, daß wir, als wir die Ergebnisse unserer Untersuchungen kurz veröffentlichten, die außerordentliche Brauchbarkeit der Methode für die Färbung verkalkter Partien nicht einmal erwähnten.

Ich möchte diese Unterlassungssünde, die wir damals begangen haben, noch nachträglich gutzumachen versuchen; denn in der Tat leistet die Methode gerade für die Färbung von Verkalkungen so Hervorragendes, daß es zu beklagen wäre, wenn sie nicht in weiteren Kreisen bekannt würde.

Färbt man gar nicht oder nur unvollständig entkalkte Präparate in der angegebenen Weise, so färben die kalkhaltigen Stellen sich außerordentlich intensiv, auch wenn die Färbung im übrigen nur sehr zart ausfällt. Geht man nun mit der Konzentration der Silberlösung mehr und mehr hinunter, so gelangt man sehr bald zu Präparaten, in denen sich die kalkhaltigen Stellen noch immer sehr intensiv gefärbt haben, während das übrige Gewebe vollständig ungefärbt geblieben ist. Wir haben dann also eine elektive starke Färbung der verkalkten Partien; und diese Präparate dunkeln weder nach noch blassen sie aus; auch gelingt die Färbung bei jeder Art von Beleuchtung.

Die ganze Prozedur gestaltet sich überaus einfach. Die Schnitte kommen aus destilliertem Wasser auf 5 Minuten in ein zweites Schälchen mit destilliertem Wasser, in dem man einige Tropfen einer Argentum nitricum-Lösung verteilt hat. Nach Abspülen in destilliertem Wasser überträgt man die Schnitte in eine dünne Lösung von z. B. Pyrogallol, in dieser tritt augenblicklich die Silberfärbung der verkalkten Stellen hervor, und man ist fertig.

Ich habe nun im Verlaufe des letzten Jahres die seinerzeit mit Salge angestellten Untersuchungen von neuem aufgenommen und wesentlich erweitert.

Ich legte mir die Frage vor, ob die Affinität der verkalkten Partien zum Silber eine isoliert dastehende Erscheinung sei, oder ob andere Metalle eine ähnliche Affinität besitzen.

Das allgemeine Verfahren, das ich einschlug, bestand darin, daß ich die Schnitte mit der wässrigen Lösung irgend einer Metallverbindung behandelte und dann nach gründlichem Auswaschen in destilliertem Wasser die so vorbehandelten Schnitte der Einwirkung eines Reagens aussetzte,

das mit der betreffenden Metallverbindung einen charakteristischen, möglichst dunklen Niederschlag gibt. Ohne über alle von mir in dieser Richtung angestellten Versuche zu berichten, beschränke ich mich darauf, kurz die hauptsächlichsten Ergebnisse mitzuteilen:

1. Vorbehandlung mit Argentum nitricum; Nachbehandlung mit Schwefelammonium. Resultat: gelbbraune Färbung ausschließlich der verkalkten Substanz, mit besonderer Hervorhebung der Konturen der Knochenkörperchen.

2. Vorbehandlung mit Plumbum aceticum, Nachbehandlung mit Schwefelammonium, oder dem weniger heftig stinkenden Schwefelkalium. Starke Färbung der verkalkten Substanz. Bei höherer Konzentration der Bleilösung auch starke Kernfärbung; die osteoide Substanz bleibt aber auch dann ungefärbt.

3. Kobaltnitrat-Schwefelammonium. Ausgezeichnete elektive Schwärzung der verkalkten Substanz.

4. Kupfersulfat-Schwefelammonium. Elektive Braunfärbung der verkalkten Substanz.

5. Eisenchlorid-Schwefelkalium. Schwarzgrüne Färbung der verkalkten Substanz. Bei stärkerer Konzentration der Eisenlösung tritt, wie bei diesen Metallfärbungen in der Regel, eine schwächere, in diesem Falle eine hellgrüne Färbung der Kerne und auch eine Anfärbung der osteoiden Substanz hinzu.

6. Eisenchlorid-Rhodankalium. Intensive zitronengelbe Färbung der verkalkten Substanz.

7. Eisenchlorid-Ferrocyankalium. Starke Berliner Blaufärbung der verkalkten Substanz.

8. Eisenchlorid-Tannin. Intensive Schwarzblaufärbung der verkalkten Substanz.

Alle mit Eisen gefärbten Präparate halten sich in destilliertem Wasser lange Zeit sehr gut; in Leitungswasser wird dagegen allmählich die spezifische Färbung durch eine gelblich-bräunliche ersetzt. Es handelt sich zweifellos um Bildung von Eisenoxydhydrat; die gleiche Umwandlung tritt sehr schnell ein, wenn man die mit Eisen gefärbten Schnitte in sehr verdünnte Kalilauge überträgt. Durch Wiederholung derjenigen Prozedur, welche nach der Vorbehandlung mit Eisenlösung die spezifische Färbung hervorgerufen hatte, läßt letztere sich an solchen Präparaten stets restituieren; vorausgesetzt, daß man selbstverständliche Kautelen beobachtet, also z. B. bei der Nachbehandlung mit Ferrocyankalium mit Salzsäure schwach ansäuert.

Es hat sich also ergeben, daß alle untersuchten Metalle eine starke Affinität zu verkalktem Gewebe haben, daß also die Affinität des Silbers zu demselben nur einen speziellen Fall einer viel allgemeineren Erscheinung darstellt.

Auf eine scheinbare Ausnahme stößt man, wenn man mit Ferrocyankalium vor- und mit Eisenchlorid nachbehandelt. Hat man zwischen

beiden Bädern gründlich ausgewaschen, so tritt keinerlei Färbung auf. Das Ferrocyansalz hat also zum verkalkten Gewebe keine Affinität. Das stimmt jedoch mit der allgemeinen chemischen Erfahrung durchaus überein. Bekanntlich hat das Eisenatom im Ferrocyanradikal seine metallischen Eigenschaften verloren; das Ferrocyanradikal reagiert ähnlich wie ein Halogenatom, die üblichen Eisenreaktionen versagen den Ferrocyanverbindungen gegenüber. Daß das Ferrocyankalium zu verkalktem Gewebe keine Affinität hat, ist also eine Ausnahme, die bei näherer Betrachtung in der Tat die Regel bestätigt.

Ohne Vorbehandlung mit Eisen gab die verkalkte Knochensubstanz in meinen, in Müllerscher Flüssigkeit unvollständig entkalkten Präparaten weder mit Schwefelammonium, noch mit Ferrocyankalium und Salzsäure eine Eisenreaktion.[1]

[1] Vergl. Gierke, Über den Eisengehalt verkalkter Gewebe unter normalen und pathologischen Bedingungen. Dieses Archiv Bd. 167, H. 2. 1902.

---

# Virchows Archiv
für
# pathologische Anatomie und Physiologie
und für
# klinische Medizin.

Band 180. (Siebzehnte Folge Bd. X.) Heft 3.


## XX.

## Experimentelle Beiträge zur Ätiologie des primären Verbrennungstodes.


(Aus dem Institute für gerichtliche Medizin der Universität in Graz.)

Von

Dr. Hermann Pfeiffer, Assistenten am Institute.


(Hierzu Tafel IX und 10 Kurven im Text.)

### I. Literaturübersicht.

Des großen Umfanges des experimentellen Teiles dieser Arbeit wegen muß ich leider auf eine vollständige Wiedergabe der so umfangreichen einschlägigen Literatur verzichten. Ich werde daher nur in aller Kürze jener Arbeiten hier Erwähnung tun, die für das Verständnis meiner Versuchsanordnung unumgänglich nötig sind. Im übrigen sei auf die ziemlich lückenlose Zusammenstellung von Weidenfeld hingewiesen.

Ich kann es nicht umgehen, der hauptsächlichsten älteren Theorien über die Ursachen des primären Verbrennungstodes und ihrer Begründer zu erwähnen.

Hier muß die Retentionstheorie Edenbuizens[10] genannt werden, die im Prinzipe schon durch die Exzisionsversuche Wertheims[12] an der verbrannten Haut letal verbrannter Tiere und den lebensrettenden Einfluß dieser Operation widerlegt wurde. Wertheim[12] und nach ihm Ponfick[18] suchten in den Blutveränderungen die Ursache des primären Verbrennungstodes, während diesen Falk[17] durch den Wärmeverlust, Baraduc[9] und Tappeiner[23] durch die Eindickung des Blutes erklären zu können vermeinten.

Sonnenburgs[19] bekannte Reflextheorie wurde von Lesser[20] erfolgreich bekämpft, der mangels anderer Handhaben gleichfalls den Blutveränderungen ätiologische Bedeutung zuschreibt.

Diesen verschiedenartigen Hypothesen älteren Datums steht nun eine ganze Reihe anderer Erklärungsversuche gegenüber, deren gemein-

same Grundannahme die Entwicklung eines giftigen Prinzipes im Organismus der Verbrannten ist.

Hier wäre zunächst Lustgarten[29] zu nennen, der als erster aus den Organen Verbrannter nach der Briegerschen[41] Ptomaindarstellungsmethode einen Körper gewinnen konnte, „welcher zwar die allgemeinen Toxinreaktionen gab, aber keine deutliche Giftwirkung zeigte". Er nimmt an, daß diese Substanz das Produkt der Bakterienzersetzung der verbrannten und eiternden Haut und Resorption dieser Bakteriengifte, die Ursache des eintretenden Todes sei. Reiss[33] konnte nachweisen, daß der Harn Verbrannter toxisch wirke. Seine Wirkung erscheint ihm ähnlich jener der Pyridinbasen, und er meint, daß, theoretisch genommen, zu ihrer Bildung bei der Verbrennung alle Vorbedingungen gegeben seien. Der Verbrennungstod sei also als eine Autointoxikation mit Pyridinbasen aufzufassen.

Ähnliche Befunde wie Lustgarten[29] erhielten Kijanitzin[35] und Spiegler und Fränkel[36], von denen ersterer das gewonnene Produkt als ein Alkaloid, letzterer als ein echtes Pepton anspricht. Es sei das Abbauprodukt des durch die Hitze veränderten Eiweißmoleküls, nicht aber, wie Lustgarten meint, ein Bakteriengift.

In zwei ausführlichen Arbeiten kamen ferner Ajello und Parascandolo[39] zu den Resultaten, daß die Ursache des primären Verbrennungstodes ein von ihnen dargestelltes Ptomain sei, welches sich am Orte der Hitzeeinwirkung und zwar durch diese allein, ohne Hinzutun des Organismus bilde. Von hier resorbiert, habe es den Tod zur Folge. Dies ist eine Ansicht, die scheinbar auch durch die Befunde von Vasalle und Sacchi[34] gestützt wird.

Weidenfeld[44] brachte in die Bauchhöhle seiner Versuchstiere zerkleinerte und rasch aufgekochte Hautstücke ein. Nach seinen Angaben starben die Tiere unter ähnlichen Symptomen wie Verbrannte, wenn nur die eingebrachte Haut an Größe eine bestimmte untere Grenze überschritten hatte. Ungekochte Haut aber und zu geringe Mengen gekochter Haut wurden von den Tieren reaktionslos vertragen. Daraus zieht der Autor den Schluß, daß am Orte der Hitzeeinwirkung ein Gift entstehe und dieses für den primären Verbrennungstod ätiologische Bedeutung besitze.

Während meine Arbeiten ihrem Abschlusse nahe waren, erhielt ich Kenntnis von den Untersuchungen Dieterichs[45], nach dessen Angaben im Blute Verbrannter Iso-, Auto- und Hetero-Hämolysine und Agglutinine auftreten sollen. Diese Körper und die durch sie bedingten Blutveränderungen macht der Autor für den Eintritt des Todes verantwortlich.

Vor kurzem erschien endlich eine Arbeit von Parascandolo[46], die sich mit den histologischen Veränderungen befaßt, welche nach Vergiftung von Tieren mit des Autors „Verbrennungsgift" an den inneren Organen in die Erscheinung treten. Auf Grund dieser histologischen Veränderungen vergleicht Parascandolo die Wirkung des Giftes mit der des Abrin, Ricin und des Aalblutes.

Ich muß hier ausdrücklich betonen, daß Parascandolo auch hier an der Ptomainnatur seines Präparates festhält und von einer biologisch komplexen Eigenschaft dieses Körpers nichts zu berichten weiß. —

Da ich der drei letztgenannten Arbeiten im experimentellen Teil noch ausführlicher Erwähnung tun muß, so möge hier dieser kurze Hinweis genügen.[1])

Es ergeben sich bei Durchsicht der Literatur folgende Befunde nach Hautverbrennungen, wobei ich von den Veränderungen des Ortes der Hitzeeinwirkung ganz absehen will:

### A. Unwidersprochene Angaben.

#### a) Vitale Befunde.

1. Veränderungen der Erythrocyten (Brouardel[19], Ponfick[18], Lesser[20], Hoppe-Seyler[21] u. a. m.).
2. Hämoglobinämie während der ersten Stunden nach der Verbrennung (Lesser[20], Hoppe-Seyler[21], Tappeiner[23]).
3. Hämoglobinurie (Tappeiner[23] u. a. m.).
4. Cerebrale Störungen (übereinstimmend alle Autoren).
5. Das Auftreten giftiger Substanzen im Harn (Reiss[33]) und Serum (Ajello und Parascandolo[39]) Verbrannter.
6. Gastrointestinale Störungen (Diarrhöen, Erbrechen) (übeinstimmend alle Autoren).

Intra vitam wurde ferner durch das Tierexperiment erhärtet, daß:

7. die Absperrung der Blutzufuhr zum Verbrennungsort während der Hitzeeinwirkung lebensrettend wirkt (Scholz);
8. Die Abtragung der verbrannten Teile sofort nach der Verbrennung den Eintritt des Todes verhindert (Wertheim[12]), später aber (2, 5 $10^h$) auf den letalen Verlauf keinen Einfluß mehr hat (Ajello und Parascandolo[39]).

#### b) Postmortale Befunde.

1. Schwere parenchymatöse und fettige Entartung der drüsigen Organe (alle Autoren übereinstimmend);
2. Hyperämien der Unterleibsorgane (namentlich Schjernig[25]).
3. Ecchymosen und Geschwüre des Magen-Darmtraktes (Curling[16], Klebs[15], Liebermann[28], Schjernig[25], nicht beobachtet von Weidenfeld[44] u. a. m.).

[1]) Anm. bei der Korrektur: Während der Drucklegung dieser Arbeit gelangte ich zur Kenntnis einer jüngst erschienenen, vorzüglichen experimentellen Arbeit von Stockis (Arch. intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie, vol. XI, p. 201), welche die alte Shok-Theorie auf Grund sehr exakter Befunde neuerlich vertritt. Ich werde in einer späteren Arbeit darauf ausführlich zurückzukommen haben.

4. Bei protrahiertem Verlaufe das Auftreten von Pneumonien, Pleuritiden, Meningitiden, Nephritiden (Schjernig).

5. Das Auftreten giftiger, durch chemische Isolierung darstellbarer Substanzen aus den Leichenteilen Verbrannter (Lustgarten, Kijanitzin, Spiegler und Fränkel, Ajello und Parascandolo).

B. Angaben, die zweifelhaft erscheinen, da sie von anderen Autoren bestritten werden oder ungenügend erklärtet sind.

1. Eindickung des Blutes (pro: Baraduc[9], Tappeiner[29], Hok[32]; contra: Wilms[42], Catiano[22]).

2. Die Bildung giftiger Produkte am Verbrennungsorte selbst (pro: Ajello und Parascandolo[39], Weidenfeld[44]; contra: Lustgarten[29], Spiegler[36], Wilms[42]).

3. Die Bildung ausgedehnter Thromben und Gerinnungen als Ausdruck einer erhöhten Gerinnbarkeit des Blutes (pro: Klebs[15], Silbermann[28]; contra: Wilms[42], Hoppe-Seyler[21] u. a. m.).

Es läßt sich unschwer erkennen, daß im Laufe der Dezennien eine immer größere Zahl von Forschern den Tod nach ausgedehnten Hautverbrennungen als die Folge einer durch diese Verletzungsart bedingten Autointoxikation betrachtet und den Veränderungen des Blutes nicht mehr jene Bedeutung zuschreibt wie zu einer Zeit, da man über positive Giftbefunde noch nicht verfügte.

Was nun aber die chemische Natur des giftigen Prinzipes, seine Wirkungsweise im Tierexperiment, seine Entstehungsart und seinen Entstehungsort anlangt, so sind die Angaben teilweise einander so widersprechend, teilweise so ungenau durchgearbeitet, daß sie zu sicheren Schlüssen keineswegs berechtigen. Ebenso erscheint auch heute noch der Beweis dafür ausständig, daß die beobachteten giftigen Substanzen wirklich den Tod der Verbrannten herbeizuführen imstande sind. Denn aus der Feststellung der Tatsache, daß im Organismus Verbrannter giftige Substanzen auftreten, kann noch nicht der strikte Schluß gezogen werden, daß diese Gifte auch ätiologische Bedeutung für die in Frage stehende Todesart gewinnen.

Auf Grund dieser Überlegungen ergab sich folgende für den Untersuchungsgang maßgebende Fragestellung:

1. Sind die von den Autoren nachgewiesenen Giftstoffe tatsächlich imstande, die klinischen und pathologisch-anatomischen Erscheinungen Verbrannter herbeizuführen?

2. Wie charakterisiert sich chemisch und biologisch das Gift?

3. Welche Stellung muß in genetischer und ätiologischer Hinsicht den Organveränderungen gegenüber den Giftbefunden

eingeräumt werden und inwieweit sind diese an und für sich geeignet, den Tod herbeizuführen?

4. Die Erledigung von Punkt 1 in bejahendem Sinne vorausgesetzt: sind diese Gifte Haptine im Sinne Ehrlichs, und ist es auf Grund dieser Haptinnatur möglich, ein antitoxisches Serum darzustellen und mit demselben eine ätiologische Therapie anzubahnen?

Ich muß nun gleich vorweg bemerken, daß ich bis heute über diesen letzten Punkt noch keine einwandsfreien Resultate erzielen konnte, was seine Ursache in den enormen Schwierigkeiten hat, mit denen selbst der Versuch einer aktiven Immunisierung zu kämpfen hat.

## II. Versuchsanordnung bei der Verbrühung.

Die bei meinen Versuchen angewandte Methode der Verbrühung war folgende:

Die Tiere, stets ausgewachsene und gesunde Kaninchen, wurden vom Hinterteil nach aufwärts bis zum Rippenbogen kurz geschoren, mit Chloroform tief narkotisiert und ihnen dann über die präparierten Hautstellen mittels einer kurzen Schlauchleitung aus einem Gefäß siedendes Wasser während eines Zeitraumes von 30—50 Sekunden geleitet. Jene Körperteile, welche der Hitzeeinwirkung entzogen werden sollten, wurden durch kalte Kompressen geschützt. In jedem Falle wurde die Dauer der Verbrühung genau bestimmt. Bei einigen Kontrollversuchen wurden zur Verbrühung die Hinterpfoten der Tiere verwendet. Die Oberfläche der verbrühten Hautpartie schwankte zwischen 350 und 500 qcm, je nach der Größe des Tieres.

Nach Vornahme dieser Prozedur wurden die Tiere in Watte gepackt und diese mit Binden fixiert.

Da es sich im Verlaufe der Untersuchungen als unablässige Notwendigkeit erwies, den gesamten, nach der Verbrühung sezernierten Harn auf seine Giftigkeit und zwar während verschiedener Zeitperioden getrennt zu untersuchen, diese Forderung aber durch Katheterisation allein nicht zu erfüllen war, so sah ich mich dazu gezwungen, durch eine Schieberpinzette die Harnröhre abzuklemmen. Es wurde dann wiederholt in möglichst gleichmäßig gewählten, zeitlichen Abständen nach dem Eingriff den Tieren der gesamte Harn durch Expression in sterile Eprouvetten entnommen. So war ich in der Lage, einerseits immer den gesamten Harn in zahlreichen einzelnen Fraktionen zu gewinnen, andererseits auch meine Versuchstiere vor störenden urämischen Folgeerscheinungen zu schützen. Ich habe übrigens die Abklemmung und zwangsweise Harnentleerung zu Kontrollzwecken auch bei gesunden Tieren vornehmen müssen und konnte

mich dabei überzeugen, daß dieser Eingriff, wenn man nur oft den Harn entleert, ohne weitere Folgen für das Versuchsergebnis ist.

Ich habe auf diese Weise bis jetzt an 72 Kaninchen und einem Hunde Untersuchungen des Blutes, des Serums und des Harnes vorgenommen und weit über 50 chemische Analysen dieser Objekte, sowie der Organe verbrannter Tiere durchgeführt.

## III. Krankheitsverlauf, Allgemeinsymptome und Obduktionsergebnisse ohne Rücksicht auf Giftbefunde.

Je nach der Art und Aufeinanderfolge der Allgemeinsymptome und nach der Schnelligkeit des tödlichen Verlaufes der gesetzten Erkrankung lassen sich die Tiere in drei Kategorien scheiden:

1. solche, bei denen innerhalb der ersten Stunde der Tod eintrat (Zahl der beobachteten Fälle 3 (= 4,7%).

Diese Tiere gingen unter lebhaft sich steigerndem Bewegungstrieb, stark beschleunigter, oberflächlicher Atmung, arythmischem, fliegendem Puls und terminalen Krämpfen wenige Minuten nach dem Eingriff zugrunde, obwohl derselbe weder eine größere Hautpartie betroffen, noch auch längere Zeit gewährt hatte, als bei den später zu beschreibenden Fällen.

Es fehlte hier nicht nur jegliche vitale Veränderung im Harn der verbrannten Tiere, sondern es war auch jedesmal der Sektionsbefund der inneren Organe ein völlig negativer.

Es sind dies gerade jene Fälle, bei denen aus äußeren Gründen von einer tiefen Narkose abgesehen werden mußte.

Ich glaube nicht fehlzugehen, wenn ich den plötzlichen Eintritt des Todes bei diesen Fällen auf eine Shokwirkung zurückführe und sie ätiologisch ganz von den anderen trenne.

2. Je nach Größe, Alter und Rasse verschieden schnell starben doch die meisten Tiere innerhalb der ersten 3—$24^h$ (Zahl der Fälle 32 (= 50%). Dabei konnten folgende Beobachtungen gemacht werden:

a) Sofort nach der Verbrühung liegen die Tiere mit von sich gestreckten Extremitäten auf der Seite, die Respiration ist wesentlich beschleunigt, der Puls arythmisch und flatternd. Bald tritt Tremor der Extremitäten und des Kopfes, dann ein lebhafter Bewegungstrieb und Steigerung der Reflexerregbarkeit in die Erscheinung. Dieser Zustand kann einige Stunden unverändert anhalten und dann in die meist lange Agone übergehen.

b) Oder es verkehrt sich nach verschieden langer Zeit das Symptomenbild. Die Tiere werden rasch apathisch und somnolent, die Atemzüge werden immer langsamer, dabei beträchtlich vertieft, der Puls bleibt arhythmisch und ist selbst am Herzen kaum palpabel. Die Tiere gehen nach kürzerer oder längerer Zeit entweder in der Weise zugrunde, daß die Somnolenz immer mehr zunimmt und die Atmung endlich sistiert, wobei fast ausnahmlos die Herztätigkeit zuletzt erlischt, oder es kommt neuerlich zu Exzitationen, die sich in Tremor und fluchtartigen Bewegungen manifestieren. Unter klonischen Krämpfen tritt der Tod ein.

Wir können demnach — was altbekannten Tatsachen entspricht — einem primären Stadium zentraler Reizung ein solches der Paralyse folgen sehen, das in einer zweiten Reihe von Fällen sub finem in ein kurzwährendes Reizstadium überging.

Zeichen gastrointestinaler Störungen fehlten bei diesen relativ rasch eingegangenen Tieren fast vollständig. In seltenen Fällen konnte ich aber auch hier breiige bis dünnflüssige, übelriechende Stuhlentleerungen sehen.

Entnahm ich den Tieren innerhalb der ersten $24^{h}$ nach der Verbrühung Blut und ließ das Serum im Eiskasten absetzen, so konnte ich fast ausnahmslos beobachten, daß es nicht farblos war, sondern durch gelösten Blutfarbstoff mehr oder minder rot gefärbt erschien (Lesser u. a. m.). Native Blutpräparate wurden nur in wenigen Fällen untersucht, da ja die Veränderungen der Erythrocyten schon oft Gegenstand eingehender Untersuchungen waren. Immerhin konnte ich aber in den während der ersten Stunden nach der Verbrennung untersuchten Fällen wiederholt das Auftreten zerfallener, gequollener und verbogener Blutscheiben beobachten. — Der während dieser Zeit exprimierte oder bei der Obduktion angetroffene Harn ist spärlich, trüb und reagiert entsprechend der Pflanzennahrung der Tiere alkalisch, ist ausnahmslos eiweißhaltig und enthält oft reichliche Mengen gelösten Blutfarbstoffes, während geformte Blutelemente und Zylinder fehlen.

Die Sektionsbefunde dieser Gruppe von Versuchstieren sind selten negative. Die Organe der Bauchhöhle zeigen eine deutliche Hyperämie, die großen drüsigen Organe besonders aber die Nieren zeigen sich schwer degeneriert, wenn auch z. B. eine akute parenchymatöse Nephritis nur ausnahmsweise beobachtet werden konnte. Häufig findet man Ecchymosen in der Magen- und Darmschleimhaut. Deutlich ausgesprochene Ecchymosen oder gar die für protrahiert verlaufende Fälle so charakteristischen Geschwürsbildungen konnten nur ausnahmsweise angetroffen werden. Der Herzmuskel zeigte gleichfalls häufig eine deutliche Degeneration, Veränderungen der Lungen, sowie Thrombosen fern vom Orte der Hitzeeinwirkung konnten niemals beobachtet werden. Das Blut erwies sich als flüssig.

3. Bei einer dritten Gruppe von Versuchstieren (Zahl der beobachteten Fälle 29 [= 45,3%]) trat der Tod erst nach

**der 24. Stunde ein oder ließ bis zum dritten, ja selbst vierten Tage nach der Verbrühung auf sich warten.**

**Die nervösen Allgemeinsymptome glichen völlig den sub 2 geschilderten, nur verlief das Stadium der Somnolenz weitaus protrahierter.**

**Entnahm man diesen Tieren innerhalb der ersten 24$^{h}$ Serum oder Harn, so war auch hier in demselben Maße Hämoglobinämie bezw. Methämoglobinurie zu beobachten, wie bei den innerhalb der ersten 24$^{h}$ eingegangenen Tieren. Untersuchte man aber nach dieser Zeit, so konnte fast ausnahmslos ein Fehlen von freiem Blutfarbstoff in Serum und Harn konstatiert werden. Das Serum setzte sich dann wieder farblos ab wie jenes von Normaltieren, native Blutpräparate zeigten keinerlei Veränderung gegenüber der Norm, der Harn bekam seine strohgelbe Farbe zurück, zeigte aber dabei um so deutlicher sauere Reaktion, und wurde klar, je später nach der Verbrennung er gewonnen wurde. Er behielt seinen durch Essbachs Reagens kontrollierten Eiweißgehalt (Normalkaninchenharn gab keinen Niederschlag mit Essbach).**

Die Sektionsbefunde sind bei diesen Fällen außerordentlich prägnante: Von der nunmehr viel deutlicher ausgesprochenen parenchymatösen und fettigen Degeneration von Niere und Leber und der allgemeinen Injektion und Hyperämie der Bauchorgane abgesehen, erscheint das anatomische Bild bei Kaninchen durch die exquisiten und außerordentlich typischen Veränderungen des Magen-Darmkanals charakterisiert. In wohl ausgeprägten Fällen (Tafel IX) erscheint der immer mit Futter prall ausgefüllte Magen in seiner geröteten und verdickten Schleimhaut besät mit etwa hanfkorngroßen, kreisrunden Geschwürchen. Ihre Ränder fallen steil gegen die Muscularis ab, die nun nach der Zerstörung der Schleimhaut bloßliegt. Die Zahl dieser Geschwürchen kann im Magen allein 70—90 betragen, ihr Sitz ist vorzugsweise im Fundus des Magens zu suchen. Häufig erscheinen sie bedeckt von einer gleichfalls im Kreise sich begrenzenden Schicht geronnenen und angedauten Blutes, die sich schon durch vorsichtige Wasserspülung entfernen läßt. Zwischen diesen deutlich ausgebildeten Geschwüren, die oft gegen die freie Bauchhöhle nur durch eine dünne Muskellage und den Peritonäalüberzug begrenzt sind, findet man zahlreiche mehr minder kreisrunde Ecchymosen. Dies sind die beiden Extreme der hier vorgefundenen Veränderungen, zwischen denen in ununterbrochener Reihe Übergänge sich auffinden lassen, so daß schon daraus die Genesis der Geschwüre aus den Ecchymosen deutlich erkennbar ist. Diese wird aber noch klarer, wenn man bedenkt, daß Geschwüre sowohl wie auch Ecchymosen in der ersten Gruppe der Fälle immer fehlten, im Magen-Darmkanal von Tieren, die der Verbrühung innerhalb der ersten 24$^{h}$ erlagen, die Geschwüre nur ausnahmsweise und vereinzelt, die Ecchymosen aber als gewöhnlicher Befund angetroffen wurden, bei protrahiert verlaufenen Fällen aber gerade das verkehrte Verhältnis Platz griff.

Ähnliche Befunde ergaben auch die Schleimhäute der übrigen Darmabschnitte, wenn auch die Zahl und Ausbildung der Geschwüre gegen den Magen zurückstand.

Entsprechend dem Orte der Schleimhautveränderung erweist sich dann auch meistens das Peritonäum nicht als glatt und glänzend, sondern ist mit Fibringerinnseln bedeckt und lebhaft injiziert. Bei einem Kaninchen, welches die Verbrühung 3 Tage überlebt hatte, war es zur Perforation eines Geschwüres im Colon ascendens und zur Ausbildung einer circumscripten fibrinösen Peritonitis gekommen. Die genauere histologische Untersuchung dieser Geschwürsbildungen mußte vorläufig aus äußeren Gründen unterbleiben.

Bevor ich weiter unten auf Grund der biologischen Eigenschaften des nachgewiesenen Giftes der Entstehungsweise dieser eigentümlichen Magendarmveränderungen näher zu treten mich bemühen werde, muß ich schon hier ein Bedenken entkräften, welches im Sinne der Angaben Schjernigs erhoben werden könnte. Dieser Autor konnte zusammen mit Jürgens im ganzen Darmtrakt von Kaninchen Geschwürbildungen auftreten sehen, wenn er die Tiere am Bauch verbrühte. Diese Veränderungen fehlten aber, wenn die Verbrühung am Rücken erfolgte. Er schließt aus diesen Versuchen, daß direkte Hitzeeinwirkung auf den Darm Anlaß zu diesen Veränderungen gebe. Leider sind die Versuche und die Kontrollen nicht ziffermäßig festgelegt und auch über die Versuchsanordnung (Zeit der Hitzeeinwirkung) keine Angaben aufzufinden.

Gegen diese Auffassung Schjernigs muß eingewendet werden:

1. daß bei der kurzen Zeitdauer der Hitzeeinwirkung bei meiner Versuchsanordnung diese Genese schon deshalb auszuschließen war, weil sich sogar die tieferen Lagen der Bauchmuskeln nach der Verbrühung als unverändert erwiesen. (Vgl. auch die Temperaturkurve X!)

2. Wäre wirklich die Hitzeeinwirkung für die Geschwürsbildung verantwortlich zu machen, so hätte in jenen ganz akut verlaufenden Fällen die Darmwand Veränderungen aufweisen müssen. Dies war aber tatsächlich nicht der Fall.

3. Ich konnte an drei Kontrolltieren, denen ich die beiden Hinterpfoten unter Vermeidung der Bauchhaut verbrannte,

sowohl was die Zahl wie auch was den Sitz und die Ausbildung anlangt, genau dieselben Veränderungen beobachten.

4. Diese meine Erfahrungen finden in der Versuchsanordnung und den Ergebnissen Weltis, der die Ohren von Kaninchen verbrühte und ebenfalls Geschwürsbildungen im Darm auftreten sah, eine Bestätigung.

Aus der Würdigung dieser Tatsachen heraus erscheinen mir die Schlüsse Schjernigs als unhaltbar. Ich will nun noch eine kurze statistische Übersicht über die Sektionsbefunde folgen lassen:

1. Eine genaue Leichenöffnung wurde an 66 Tieren vorgenommen.

2. Das Ergebnis war, von den Veränderungen des Serums und Harnes abgesehen, in 18 Fällen (= 27,3%) negativ und zwar: 1. bei allen innerhalb der ersten $4^h$ eingegangenen Tieren (5); 2. bei 12 Tieren, bei denen zwischen der 4.—48. Stunde der Tod eingetreten war; 3. in einem Fall. der $48^h$ nach der Verbrühung gelebt hatte. Nach dieser Zeit fehlten negative Beobachtungen immer.

3. Ein positives Ergebnis hatten die Obduktionen in 46 Fällen (= 72,2%), in 2 Fällen waren nur unwesentliche Veränderungen an den Nieren zu beobachten. Vor der 3. Stunde nach der Verbrennung (1 Fall) wurde nie ein positiver Befund erhoben.

Es ergaben sich:

a) Veränderungen der Nieren 46mal (= 69,6%), niemals vor der 3. Stunde nach der Verbrühung. In einem Fall ausgesprochene akute parenchymatöse Nephritis.

b) Veränderungen des Darmes fanden sich 27mal (= 40,9%) und zwar:

α) Ecchymosen allein 9mal (= 13,6%) und zwar nie vor der 5., nie nach der 48. Stunde des Krankheitsverlaufes.

β) Ecchymosen und Darmgeschwüre 18mal (= 26,2%) und zwar nie vor der 24. Stunde, vorwiegend aber nach der 36. Stunde.

c) Veränderungen des Magens fanden sich 17mal (= 25,7%) und zwar:

α) Ecchymosen allein 4mal (= 6%), nicht vor der 5., nie nach der 26. Stunde.

β) Ecchymosen mit Geschwüren des Magens 13mal (= 19,7%) und zwar nicht vor der 29., vorwiegend aber zwischen der 48. und 96. Stunde.

d) Perforationsperitonitis vom Colon aus kam 1mal zur Beobachtung, ebenso 1mal ein circumscripter pneumonischer Herd im rechten Unterlappen.

e) Degeneration des Herzmuskels kam oft zur Beobachtung, doch kann ich hierfür keine ziffermäßigen Belege erbringen.

f) Degenerationen der Leber wurden gleichfalls sehr häufig beobachtet.

g) Thrombenbildungen und Embolien an Orten, die vom Verbrennungsherd entfernt lagen (Gehirn, Lunge etc.), konnten nie beobachtet werden.

h) Das Blut war meist von dünnflüssiger Beschaffenheit, Gerinnsel im Herzen selten.

Fassen wir diese Beobachtungen kurz zusammen:

1. Bei einer kleinen Anzahl von Versuchstieren erfolgte der Tod sofort nach der Verbrühung.

2. Selbst nach Ausschaltung dieser für unsere Untersuchungen unverwendbaren Fälle ergeben sich bei gleicher Dauer und relativer Ausdehnung der Verbrühung wesentliche Differenzen in der Schnelligkeit des Todeseintrittes.

3. Innerhalb der ersten $24^h$ nach der Verbrühung gehen im Blute Veränderungen vor sich, die sich sowohl im mikroskopischen Bilde wie auch im Hämoglobingehalte des Serum und der daraus resultierenden Methämoglobinurie erkennen lassen.

4. Nach dieser Zeit verschwinden die angegebenen Veränderungen wieder.

5. Der zuerst hämorrhagische Harn enthält auch nach Verschwinden des Blutfarbstoffes Eiweiß und reagiert sauer.

6. Die cerebralen Symptome äußern sich in einem primären Stadium der Reizung, welches dann meist in Apathie und Somnolenz übergeht. Diese können terminal durch eine neuerlich auftretende Steigerung der Reflexerregbarkeit unterbrochen werden.

7. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen werden um so ausgesprochener, eine je längere Zeit zwischen der Verbrühung und dem Eintritt des Todes verstrichen ist. Sie charakterisieren sich in den oben detaillierten Befunden.

## IV. Die Giftbefunde in Harn und Serum Verbrannter und die Wechselbeziehungen zwischen denselben.

Es erschien mir von wesentlicher Bedeutung, zunächst unter möglichster Vermeidung aller chemischen Eingriffe, das

von den Autoren beschriebene Gift in seiner Wirkungsart und Entstehungsweise zu studieren. Dabei konnte ich mich auf die Angaben von Reiss stützen, der eine giftige Wirkung des Harnes Verbrannter auf weiße Mäuse in einer Menge beobachten konnte, in der Normalharn von diesen Tieren gut vertragen wurde. Endlich erschienen mir auch die Angaben von Ajello und Parascandolo wichtig, daß das Blut verbrannter Tiere für Individuen derselben Art giftige Eigenschaften besitze.

Sollte ich auf diesem Wege zu brauchbaren Resultaten kommen, so mußte ich zunächst Kontrollen mit dem Normalserum und Normalharn meiner Versuchstiere machen.

Ich schicke der Anführung meiner Versuche voraus, daß ich immer für zahlreiche Parallelversuche ein Paradigma gebe und daß ich es mir nie gestattet habe, aus Versuchen Schlüsse zu ziehen, die nicht durch Wiederholungen erhärtet werden konnten. Es wurden endlich die Versuchsmaterialien in allen jenen Fällen einer Filtration durch bakteriendichte Filter unterzogen, wo ein Verdacht an der Sterilität gegeben war.

Versuch I. a) Maus, 15 g, erhält 1 ccm normales Kaninchenserum subcutan und bleibt gesund.

b) Maus, ca. 15 g, erhält 0,5 ccm Normalkaninchenserum und bleibt gesund.

c) Maus, ca. 15 g, erhält 1 ccm Normalhasenharn subcutan und bleibt gesund.

d) Maus, ca. 15 g, erhält 0,5 ccm desselben Injektionsmateriales und bleibt gesund.

Dasselbe negative Ergebnis hatte die subcutane Verimpfung der gleichen Mengen normalen Menschen- und Hundeharns und normalen Menschen- und Hundeserums.

Versuch II. Meerschweinchen, 350 g, erhält subcutan unter die rasierte Bauchhaut 3 ccm normalen Hasenharnes; andere Versuchstiere dieselben Mengen von normalem Menschenharn, normalem Kaninchen- und Menschenserum. Nach Resorption der injizierten Flüssigkeiten erscheinen die Injektionsstellen vollkommen normal und bleiben es auch bei fortgesetzter Beobachtung.

Es ergibt sich aus diesen Versuchen die Bestätigung der Angaben von Reiss, daß normaler Harn und normales Serum der in Betracht kommenden Versuchstiere von der weißen Maus in Mengen von 0,5—1 ccm

gut vertragen werden, und daß auch diese Flüssigkeiten, subcutan in den genannten Mengen Meerschweinchen injiziert, keine nekrotisierenden Eigenschaften besitzen.

Verimpfte ich aber in zahlreichen, weiter unten festgelegten Versuchen den Harn oder das Serum verbrannter Kaninchen in gleichen Mengen auf weiße Mäuse von annähernd demselben Gewichte wie die oben erwähnten, so gingen die Tiere in einigen Stunden unter ganz typischen Erscheinungen zugrunde, die ich bei der biologischen Charakterisierung des Giftes näher spezifizieren werde.

Verimpfte ich weiter solche für Mäuse giftige Harne subcutan auf Meerschweinchen, so gingen die Tiere zwar nicht zugrunde, doch es entstanden an der Injektionsstelle zunächst ausgedehnte Hämorrhagien in der zunderartig morschen, zerfallenden und dabei blassen Haut, die sich später zu einer tiefgehenden Nekrose der Epidermis und der mit dem Harn in Berührung gekommenen Muskelschichten ausbildete. In den nächsten Tagen kam es dann zu einer vollständigen Vertrocknung der nekrotisierten Partien (Taf. IX) und später unter Abstoßung des ursprünglich gebildeten Schorfes zur Entwicklung eines tiefgreifenden, schön granulierenden Geschwürs, das unter aseptischer Behandlung innerhalb von 2—3 Wochen in Heilung überging. In einigen Fällen gingen aber die Tiere unter zunehmender Kachexie zugrunde.

Es blieb nun noch die Frage offen, ob die für andere Tierarten (Mäuse, Meerschweinchen) giftigen Eigenschaften des Harnes und Serums verbrannter Kaninchen auch an diesen Tieren selbst giftige Effekte erzeugen könnten.

Dafür mögen — ich erinnere hier auch an die einschlägigen Versuche von Ajello und Parascandolo mit dem Blute verbrannter Tiere an artgleichen — folgende Versuche belehren:

Kaninchen, 300 g, erhält 4 ccm eines für Mäuse giftigen Kaninchenharnes intraperitonäal. Das Tier ist nach 5 Stunden unter schweren Streckkrämpfen eingegangen.

Kaninchen, 950 g, erhält 5 ccm eines toxischen Verbrennungsharnes vom Kaninchen subcutan injiziert. Am Orte der Injektion entsteht eine typische, schwere, oben näher beschriebene Nekrose.

Das gleiche Resultat konnte mit dem für Mäuse giftigen Harne verbrannter Meerschweinchen für Meerschweinchen gewonnen werden.

Es erschienen somit schon durch diese ersten Versuche die Angaben von Reiss bezw. Ajello und Parascandolo bestätigt und erweitert, daß dem Harne und den Seren verbrannter Tiere ganz bestimmte und zwar für die eigene wie auch für fremde Spezies wirksame giftige Eigenschaften innewohnen.

Doch konnte ich schon bei meinen ersten Versuchen die Wahrnehmung machen, daß keineswegs jeder Harn und jedes Serum, das ich verbrannten Tieren entnahm und sofort verarbeitete, die oben kurz skizzierten Eigenschaften habe, daß vielmehr neben exquisit giftigen Harnen und Seren auch relativ oder vollständig ungiftige zur Beobachtung kamen.

Deutlicher als weitere Worte werden folgende ziffermäßigen Darstellungen sprechen, die ich nach dem vorläufigen Abschluß meiner Arbeiten aus den Protokollen entnahm:

1. Harnbeobachtungen.

Der Harn von 41 Tieren wurde 61 mal auf seine Giftigkeit geprüft. Er erwies sich dabei 41 mal als giftig, 17 mal als ungiftig, 3 mal konnten zuverlässige Resultate nicht gewonnen werden.

Was die Zeitdauer, die zwischen der Verbrennung und der Gewinnung des Harnes lag, und ihre Beziehung zur Giftigkeit anlangt, so konnten darüber folgende Daten erhoben werden:

| Zeit nach der Verbrennung | Gesamtzahl der Harne | Giftige Harne | Ungiftige Harne | Fragliche Harne |
|---|---|---|---|---|
| 15 Min. | 1 | — | 1 | — |
| 2 h | 2 | — | 2 | — |
| 4 h | 1 | 1 | — | — |
| 5 h | 4 | 2 | 2 | — |
| 7 h | 1 | — | 1 | — |
| 12 h | 9 | 5 | 4 | — |
| 16 h | 4 | 3 | 1 | — |
| 24 h | 16 | 10 | 4 | 2 |
| 36 h | 9 | 8 | 1 | — |
| 48 h | 6 | 6 | — | — |
| 56 h | 2 | 2 | — | — |
| 72 h | 4 | 3 | 1 | — |
| 96 h | 2 | 1 | — | 1 |
| Summe | 61 | 41 | 17 | 3 |

Man ersieht aus dieser Tabelle, daß die Verhältniszahl der giftigen Harne zu den ungiftigen zuungunsten der letzteren bis zur 56. Stunde nach der Verbrennung ansteigt, dann aber eine Abnahme erfährt. (Vergl. Kurve I.)

Doch sind auch noch andere Faktoren bestimmend. So wurde:

a) hämorrhagischer Harn an 30 Tieren 47mal und zwar 2—24h nach der Verbrennung regelmäßig, nach dieser Zeit nur 1mal und zwar nach 36h beobachtet. Die Reaktion war immer eine alkalische.

Die Harne wurden 27mal auf ihre Giftigkeit geprüft: 13 Harne waren giftig, 11 ungiftig, über 2 konnte ein sicheres Urteil nicht gewonnen werden.

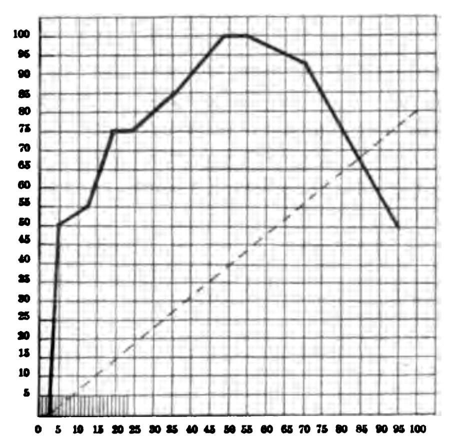
Also: Verhältnis der Anzahl der giftigen Harne zu den ungiftigen annähernd wie 1:1.

b) Eiweißhaltiger, dabei aber nicht hämorrhagischer Harn wurde an 28 Tieren 45 mal beobachtet und zwar nie vor der 14. Stunde, meist aber erst nach der 24. Stunde nach der Verbrennung.

Von diesen Harnen wurden 26 auf ihre Giftigkeit geprüft: 17 davon erwiesen sich als giftig, 8 als ungiftig, über einen konnte ein sicheres Urteil nicht gewonnen werden (Unmöglichkeit der Sterilisierung!).

Verhältnis der Anzahl der giftigen Harne zu den ungiftigen annähernd wie 2:1.

c) Die Reaktion des Harnes wurde an 43 Tieren 75 mal geprüft.




Kurve 1.

—— Prozentuelle Zahl der in verschiedenen Zeitintervallen nach der Verbrühung beobachteten Giftharne. ········ Prozentuelle Zahl der in verschiedenen Zeitintervallen beobachteten giftigen Seren. ||||| Periode der Hämoglobinämie und Methämoglobinurie. Einheit der Abscisse: = 1 Stunde nach der Verbrühung. Einheit der Ordinate: = 1% Giftbefunde gegenüber der beobachteten Gesamtzahl.

Als alkalisch erwies sich der Harn 38mal und zwar immer innerhalb der ersten Stunden nach der Verbrennung, nie nach der 36.—48. Von diesen 38 Harnen erwiesen sich 26 als hämorrhagisch; die Giftigkeit wurde 28mal geprüft: sie war 15mal +, 2mal ?, 13mal —.

Verhältnis der giftigen Harne zu den ungiftigen annähernd wie 1:1.

Als sauer erwiesen sich 37 Harne, von denen keiner hämorrhagisch

war. Die sauere Reaktion konnte nie vor der 20. Stunde (1 Fall) konstatiert werden, gehörte aber im weiteren Krankheitsverlauf zu den regelmäßigen Erscheinungen. Von diesen Harnen wurden 20 auf ihre Giftigkeit geprüft. 17mal wurden giftige, 3mal ungiftige Harne beobachtet. 1mal konnte ein sicheres Urteil nicht gewonnen werden.

Verhältnis der giftigen Harne zu den ungiftigen wie 5:1.

2. Serumbeobachtungen.

Es wurde das Serum von 13 Tieren 25mal untersucht und 25mal auf seine Giftigkeit geprüft.

Von diesen Seren zeigten sich 11 mehr minder durch gelösten Blutfarbstoff rot gefärbt und dies bei einer Entnahme innerhalb der ersten 6—$24^h$ nach der Verbrühung. 14 Seren waren klar und farblos und zwar bei einer Entnahme nach der 24. Stunde.

Von diesen Seren erwiesen sich im ganzen 13 als giftig, 10 als ungiftig. In bezug auf 2 Proben konnte die Toxizität mit Sicherheit nicht erwiesen werden.

Von den 11 hämoglobinhaltigen Seren waren 2 giftig, 9 ungiftig (= 1:4). Von den 14 klaren und farblosen Seren waren 11 giftig, 3 ungiftig (= 4:1).

Aus dem Mitgeteilten glaube ich folgende Schlüsse ziehen zu dürfen:

1. Innerhalb der ersten Stunden nach dem Eingriffe konnte niemals, innerhalb der ersten $24^h$ konnte nur in 20% der untersuchten Fälle durch das Tierexperiment für den Harn Gift nachgewiesen werden.

2. Ohne mit diesem relativ geringen Materiale Statistik treiben zu wollen, glaube ich doch diesen Befunden in Kurve 1 bildlichen Ausdruck geben zu dürfen. Als Einheit ist auf die Ordinate die Verhältniszahl der beobachteten giftigen Harne (Seren) zu den ungiftigen in Prozenten, als Einheit auf der Abscisse ist eine Stunde nach der Verbrennung aufgetragen. Giftige Harne und Seren werden demnach im allgemeinen um so häufiger angetroffen, je weiter man sich zeitlich vom Augenblicke der Verbrennung entfernt. Während aber nun die prozentuelle Zahl giftiger Seren konstant ansteigt, sieht man, daß für den Harn nach der 56. Stunde eine nicht unwesentliche Abnahme des Prozentsatzes der Giftbefunde eintritt.

3. Die Toxizität des Harnes hängt nicht zusammen mit seinem Gehalte an Blutfarbstoff, auch nicht mit seiner saueren

oder alkalischen Reaktion, da zahlreiche hämorrhagische, alkalische und sauere Harne angetroffen wurden, die als vollkommen ungiftig sich erwiesen.

4. Ebenso konnte nachgewiesen werden, daß auch die Toxizität der Seren nicht zusammenhänge mit ihrem Gehalte an Blutfarbstoff.

5. Es muß deshalb die Giftigkeit des Harnes und Serums Verbrannter zusammenhängen mit dem Auftreten einer Substanz, die vor dem Eingriffe nicht, oder doch nicht in solchem Ausmaße vorhanden war, als daß sie im Tierexperiment nachweisbar gewesen wäre.

6. Der in gleichen Zeiträumen nach der Verbrennung sezernierte Harn bezw. das im Organismus kreisende Blut verschiedener, denselben Versuchsbedingungen unterworfener Versuchstiere unterliegt in seiner Giftigkeit ganz wesentlichen Schwankungen.

7. Sollten die weiter unten angeführten Versuche erhärten, daß der Verbrennungstod die Folge einer Intoxikation mit dem beobachteten Gifte ist, so muß unter dieser Voraussetzung eine alleinige Retention normaler, im Organismus kreisender Stoffe (Edenbuizen) zurückgewiesen werden. Denn diese gleichzeitige Zunahme der Giftigkeit in Harn und Serum könnte a priori bedingt sein a) durch Überproduktion und konsekutive Retention einer spurweise den normalen Organismus passierenden Substanz; b) durch Bildung und konsekutive Retention einer dem gesunden Organismus fremden Substanz.

Aus der Inkongruenz zwischen Giftbefunden in Harnen und Seren, die bei verschiedenen Versuchstieren in gleichen Intervallen nach der Verbrühung gewonnen, beobachtet wurde, erweist es sich für den weiteren Untersuchungsgang als wesentlich, klarzulegen, wie bei ein und demselben Versuchstiere das Auftreten giftiger Substanzen abläuft.

Um diesen Verhältnissen näherzutreten, mußte zuerst für Harn und Serum ein Maß der Giftigkeit gefunden werden. Dabei will ich zunächst der größeren Einfachheit halber ganz von den nekrotisierenden Eigenschaften des beobachteten Giftes absehen, was um so eher statthaft ist, als die lokale Wirkung

mit dem letalen Verlaufe einer Vergiftung nichts zu tun zu haben scheint.

Als Gifteinheit (E) wurde nun jene Giftmenge gewählt, die bei subcutaner Applikation imstande ist. 1 Mausgramm eben noch zu töten und das ohne Rücksicht auf die Zeit, in der nach ihrer Einverleibung sowohl die ersten Krankheitssymptome auftreten, als auch der Exitus letalis erfolgt.

Vermag demnach ein Verbrennungsharn oder Serum in der Menge von 1 ccm eben noch eine Maus von 15 g zu töten, so enthält er 15 E im Kubikzentimeter; genügen geringere Mengen. um die gleiche Zahl von Mausgrammen zu töten, so werden die in der kleinsten letalen Harnmenge enthaltenen Giftmengen auf 1 ccm Harn als Mengeneinheit umgerechnet, so daß z. B. ein Harn, der in der Menge von 0,5 ccm eine Maus von 15 g Gewicht eben noch zu töten vermag, als 30wertig. einer, bei dem noch 0,2 ccm genügt hätten, um ein Tier von demselben Gewichte zu töten als 75wertig bezeichnet wird. da der erstere 30 E. der zweite 75 E im Kubikzentimeter enthält.

Bestimmt man so für zeitlich verschiedene Harn- und Serumfraktionen nach Verbrühungen die Zahl der Gifteinheiten im Kubikzentimeter, und trägt ihre Zahl auf die Ordinate eines Koordinatensystems auf, während man die Stundenzahl. die seit der Verbrennung verstrichen ist, als Einheit für die Abszisse wählt, so muß man in Form einer Kurve Aufschluß über das zeitliche Auftreten und die graduellen Unterschiede der biologisch nachweisbaren Giftmengen erhalten.

Kompliziert werden diese Bestimmungen dadurch, daß auch normaler Menschen- und Tierharn in konzentrierten Rückständen bei den Versuchstieren den Tod zur Folge hatte. Dadurch mußte der Nullpunkt des Systems ungenau werden.

Da die Injektion von 2 ccm Normalharn als unschädlich für weiße Mäuse sich erwies, größere Mengen aber nicht gut in die Subcutis dieser kleinen Tiere eingebracht werden konnten, ohne neue Fehlerquellen zu schaffen, so mußte ich trachten. auf andere Weise diesen Schwierigkeiten beizukommen. weshalb folgendes Versuchsparadigma durchgeführt wurde:

Nach den Methoden der später ausführlich zu besprechenden Giftdarstellung werden 500 ccm Normalmenschenharn und 100 ccm Normal-

hasenharn im Vacuum bei einer 38° C. nicht übersteigenden Temperatur soweit eingeengt, daß in beiden Fällen 1 ccm des Rückstandes = 10 ccm Harn entsprachen und dieser Rückstand nun in verschiedenen Mengen und Verdünnungsgraden auf weiße Mäuse von 15 g Gewicht subcutan verimpft. Es zeigte sich, daß von diesen Rückständen fast unabhängig von den Verdünnungsgraden jene Mengen eine Maus eben noch zu töten vermochten, die 5 ccm Normalharn entsprachen, so daß (für die Rückstände gerechnet) die Giftigkeit des Normalharns für 1 ccm = 3 E entspricht. Dabei bin ich mir wohl bewußt, daß: 1. diese 3 E des Normalharnes a priori keineswegs identisch mit jenen anderen E des Verbrennungsharnes sein müssen; und daß 2. konzentrierte Lösungen einer innerhalb gewisser Grenzen giftigen Substanz intensiver wirken als verdünnte Lösungen.

Diese Fehlerquelle suchte ich dadurch zu paralysieren, daß ich, wie oben erwähnt, mit verschiedenen Verdünnungen (1 : 1, 2, 3 phys. Kochsalzlösung) arbeitete.

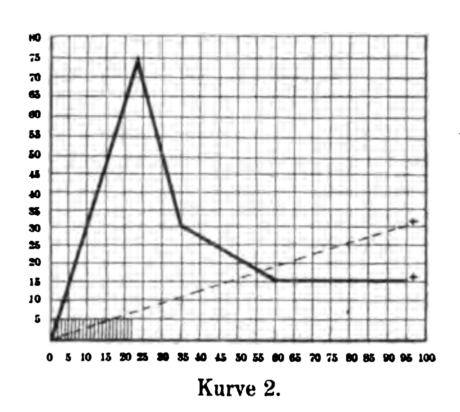
Dem Nullpunkt würde demnach eine supponierte Flüssigkeit entsprechen, welche in 1 ccm 0 E enthält. Da nun Normalharn nach obiger Berechnung 3 E pro Kubikzentimeter enthält, so mußten für die Kurven Teilstrich 0—3 ganz außer Betracht gelassen und als Ausgangspunkt der Harnkurve eben jener Teilstrich 3 gewählt werden.

Anders lag die Sache für das Serum, für dessen nach obiger Methode hergestellte Vacuumrückstände ich niemals giftige Eigenschaften nachweisen konnte. Daher fiel der Ausgangspunkt der Serumkurve mit dem Nullpunkt des Koordinatensystems zusammen.

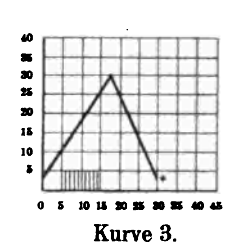
Verfolgte ich nun in der oben angegebenen Art an einzeln entnommenen Harn- und Serumfraktionen verbrannter Tiere die Giftigkeit, so ergab sich als Typus der in Kurve 2 gekennzeichnete Verlauf.

Harn sowohl wie Serum zeigten in diesem Falle trotz ihres Gehalts an Blutfarbstoff innerhalb der ersten $4^h$ nach dem Eingriff keine giftigen Eigenschaften. Dann folgte bis zur $24.^h$ ein ununterbrochenes Ansteigen der Giftigkeit des Harnes, während gleichzeitig das Serum im Tierexperimente als ungiftig sich erwies. Im Harne folgt dann dieser Akme ein zunächst rasches, dann langsamer werdendes Absinken unter fortwährender Zunahme der Giftigkeit im nunmehr farblosen Serum, so daß es endlich terminal zu einer Kreuzung beider Kurven kommt, was uns sagt, daß in dieser Zeitperiode die Giftigkeit des Serums jene des gleichzeitig sezernierten Harnes übertrifft.

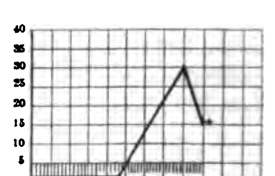
Ich habe in dieser Kurve mit Absicht einen, was die Größe der Giftwerte für den Harn anlangt, extremen Fall wiedergegeben, da er die Wechselbeziehungen zwischen Harn und Serum am schönsten wiederspiegelt. Meistens enthielt, und dafür mögen auch die anderen Kurven (3—6) ein Beleg sein, der Harn zur Zeit seiner größten Giftigkeit nicht mehr als 30 bis höchstens 50 E, das Serum niemals mehr wie 30 E. Bei allen derart untersuchten Fällen kam es aber sub finem zu der Kurvenkreuzung, woraus wohl gewisse Schlüsse zu ziehen erlaubt ist.



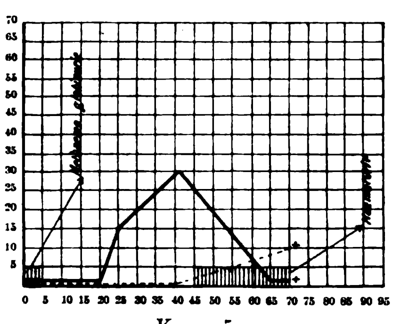
Kurve 2.



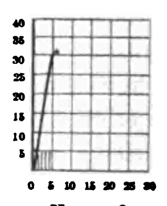
Kurve 3.



Kurve 4.



Kurve 5.



Kurve 6.

—— Harnkurve. ········ Serumkurve. | Periode der Hämoglobinämie und Methämoglobinurie. Nekrotisierende Eigenschaften des Harnes ohne Rücksicht auf deren Intensität. (Wo in den Kurven diese Zone nicht eingetragen ist, war sie zwar auch vorhanden, konnte aber in ihrem zeitlichen Ablaufe nicht näher bestimmt werden. Einheit der Abscisse: 1 Stunde nach der Verbrühung. Einheit der Ordinate: 1 E.

Ferner möchte ich hier noch eines weiteren Falles Erwähnung tun (Kurve 4), bei dem die Verbrühung in ganz derselben Flächenausdehnung und während derselben Zeitdauer vorgenommen wurde und dessen Harn bis zur 30.$^{h}$ im Mäuseversuch vollständig im Stiche ließ, dann bis zur 40.$^{h}$ ein rasches Ansteigen, terminal ein ebensolches Absinken der neurotoxischen Eigenschaften zeigte. Besonders hervorgehoben zu werden verdient auch die Tatsache, daß die lokale Wirkung auf die Cutis von Meerschweinchen schon in der 18.$^{h}$ des Krankheitsverlaufes nachweisbar war, zu einer Zeit, da die neurotoxischen Eigenschaften vollständig fehlten.

Einen, was das verspätete Auftreten der giftigen Eigenschaften anlangt, ähnlichen Verlauf zeigte ein letal verbrannter Hund (Kurve 5). Die terminale Hämaturie erklärt sich, wie sich bei der Sektion herausstellte, aus einem ulcerösen Prozeß in der Blase des Tieres.

Dieses Beispiel und dann Kurve 3 und 4 lassen ferner deutlich die Unabhängigkeit der Giftwirkung des Harnes und Serums von ihrem Hämoglobingehalte erkennen. Ein Gegenstück zu Kurve 4 und 5 bildet wieder Kurve 6, die zeigt, daß bei akutem Verlauf auch schon 5$^{h}$ nach der Verbrennung relativ reiche Giftmengen aufgefunden werden können.

Endlich möchte ich nochmals ausdrücklich hervorheben, daß die nekrotisierenden Eigenschaften eines Harnes nicht immer Hand in Hand gehen müssen mit den auf das Zentralnervensystem wirkenden.

Ein Beispiel dafür bot Harn vom Hasen 44, der bei saurer Reaktion $4 \times 24^{h}$ nach der Verbrennung in der Menge von 0,5 ccm noch eine Maus von 15 g zu töten vermochte, der aber bei Meerschweinchen, subcutan eingebracht, an der Injektionsstelle keine Wirkung zu äußern vermochte.

Der entgegengesetzte Fall lag in der nach 18$^{h}$ sezernierten Harnfraktion der Kurve 4 (Hase 59) vor.

Rekapitulieren wir kurz die gefundenen Tatsachen:

1. Die Giftigkeit des Harnes letal verbrannter Tiere steigt innerhalb der ersten Stunden nach der Verbrennung an und erscheint unabhängig von seinem Gehalte an Blutfarbstoff und

seiner Reaktion. Die Giftigkeit sinkt, nachdem sie einen gewissen Höhepunkt erreicht hat, bis zum Tode konstant ab.

2. Die Giftigkeit des Serums ist innerhalb der ersten $24^h$ nach der Verbrennung biologisch nur in 20% der Fälle nachweisbar, nimmt dann konstant bis zum Tode des Tieres zu und übertrifft endlich meistens terminal die Giftigkeit des gleichzeitig sezernierten Harns. Auch die Giftigkeit des Serum erschien völlig unabhängig von seinem Hämoglobingehalt.

3. Das Gift erscheint demnach früher im Harn als im Serum verbrannter Tiere biologisch nachweisbar.

4. Außer diesem sub 1 und 2 angeführten typischen Verlaufe kommen aber auch Fälle zur Beobachtung, in denen das Auftreten der Giftsubstanz wesentlich beschleunigt oder verzögert erscheint.

5. Die nekrotisierenden und neurotoxischen Eigenschaften erscheinen sowohl in ihrer Größe als auch in ihrem zeitlichen Auftreten bis zu einem gewissen Grade unabhängig voneinander.

Was die Tatsache betrifft, daß das Gift im Harn früher nachweisbar ist als im Serum, so läßt sie sich zwanglos aus der elektiven Tätigkeit des Nierenepithels erklären. Dafür sind nicht nur die Versuche Haidenhains mit indigoschwefelsaurem Natron ein Beleg, sondern auch Beobachtungen, die ich aus anderem Anlaß machen konnte.

Ein ausgewachsenes Kaninchen erhält um $11^h$ unter die Rückenhaut 20 ccm einer 10prozentigen Ferrocyankaliumlösung eingespritzt. Vom Zeitpunkt der Injektion ab bis zur Tötung des Tieres wird in einzelnen Proben das Blut des Tieres auf seinen Gehalt an der eingeführten Substanz durch Zusatz einer 10prozentigen Eisenchloridlösung geprüft, immer mit negativem Erfolg. Nach $6^h$ wird das Tier getötet und seine Organe, sein Harn und Blut mit Eisenchlorid geprüft. Es ergab sich das Resultat, daß die Nierenpyramiden, das Nierenbecken, der Harn und die Injektionsstelle intensive Berlinerblaureaktion zeigten, während in allen anderen Organen diese so empfindliche Probe im Stiche ließ.

Was die später folgende Abnahme der Giftigkeit des Harnes unter gleichzeitiger Zunahme derselben im Serum betrifft, so dürfte sich dies in einer funktionellen Nierenschädigung begründen, die ja, wie oben erwähnt, bei den Obduktionen gerade zu einer Zeit in schwerer parenchymatöser und fettiger Degeneration sich dokumentiert, wo die Abnahme der

Giftigkeit des Harns schon statistisch in die Erscheinung tritt. Die durch das Gift geschädigten Nieren vermögen es nicht mehr in demselben Maße auszuscheiden, es kommt zu seiner Anhäufung im Kreislauf und damit zum Ansteigen der Giftigkeit des Serums unter gleichzeitiger Abnahme des Giftgehaltes des Harnes.

Nach diesen Versuchen bleibt aber, da ich von relativ großen auf kleine Tiere experimentiert habe, immer noch der Beweis zu erbringen, ob wirklich das nach Verbrühungen in Harn und Serum erscheinende Gift in solcher Menge produziert wird, daß der Tod des Versuchstieres auf seinen Einfluß zurückgeführt werden muß.

Darüber vermögen nun die folgenden Überlegungen Aufschluß zu geben:

Dem Hasen 26 von 3600 g Gewicht wird während 3 Tagen nach der Verbrühung im ganzen 120 ccm Harn exprimiert, von dem durchschnittlich 0,5 ccm 15 Mausgramme akut zu töten vermag. Der nach dem Eingriff exprimierte Gesamtharn ist also imstande, 3600 Mausgramme zu töten. Sub finem wurde von dem Tiere 20 ccm Serum gewonnen, daß seinerseits 30 E pro Kubikzentimeter hatte, also einen Giftwert von 600 E repräsentierte, so daß demnach die Gesamtmenge des in Harn und Serum zur Beobachtung gelangenden Giftes mindestens 4200 E betrug. Sehen wir nun von jenen Giftmengen ganz ab, die sich, wie ich später zeigen werde, aus den Organen solcher Tiere auf chemischem Wege gewinnen lassen und setzen wir in seiner Empfindlichkeit dem Gift gegenüber das Kaninchengramm = dem Mausgramm (obwohl ich mehrere Anhaltspunkte dafür habe, daß das Kaninchengramm empfindlicher ist), so ergibt sich die zwingende Folgerung, daß dieses verbrannte Tier dem in seinem Körper produzierten Gifte erlegen ist.

Ich bin also auf Grund dieser Untersuchungen zur Bejahung der ersten eingangs aufgeworfenen Frage gelangt und kann somit auf festen, experimentellen Grundlagen wenigstens für eine ganze Reihe letaler Verbrennungsfälle den Annahmen früherer Autoren zustimmen.

## V. Untersuchungen mit dem in Harn und Serum beobachteten Gifte.

Über die Wirkungsweise giftiger Harne und Seren auf weiße Mäuse, Frösche, Meerschweinchen und Kaninchen konnte ich folgende Befunde erheben:

Je nach der Giftigkeit des verimpften Materials verschieden schnell, oft schon innerhalb der ersten Stunde, oft erst nach einem mehrstündigen bis 24 stündigen Intervall vollständigen Wohlbefindens tritt bei weißen

Mäusen ein äußerst charakteristischer Symptomenkomplex in die Erscheinung: Die Tiere werden apathisch und verlieren die Freßlust. Gleichzeitig macht sich auch zunehmende Schwäche bemerkbar. Dabei kann man lebhafte Polyurie und häufig auch Methämoglobinurie beobachten. Je nach der Giftigkeit des Materiales verschieden, oft schon kurz nach Ausbruch der ersten Krankheitssymptome ist das Bild verkehrt. Der Beginn dieses Umschlages der Erscheinungen wird häufig dadurch angezeigt, daß die noch somnolent im Käfig sitzenden Tiere den Schwanz geradeaus in die Höhe richten. Hält man sie mit einer Pinzette an den Hinterpfoten fest, so werden durch diesen Reiz heftige Schüttelkrämpfe ausgelöst, während normale Tiere sich eifrig umkehren und durch Beißen und Benagen das Hindernis zu entfernen suchen. Oft ganz spontan, oft aber erst nach Berühren oder Kneifen beginnen die Vergifteten unter lebhaften Bewegungen, denen aber jede Koordination fehlt, wie betrunken hin und herzutaumeln, fallen dabei von einer Seite auf die andere und bleiben endlich hilflos mit den Pfoten zappelnd liegen. Berührt man sie unsanft oder kneift sie in den Schwanz oder in die Hinterpfoten, so werden dadurch sofort heftige tonisch-klonische Streckkrämpfe hervorgerufen. Die Hinterpfoten werden ruckweise nach hinten geschnellt, wodurch die Tiere oft zu ganz absonderlichen Luftsprüngen gezwungen werden, die Vorderpfoten kreuzen sich krampfhaft über der Brust, der Rücken krümmt sich kyphotisch, der Kopf wird dorsal flektiert, der Schwanz in einem dorsal konkaven Bogen aufgerichtet. Die Atmung, die während des ersten Stadiums eher beschleunigt und oberflächlich war, wird immer langsamer, dabei in ihren Exkursionen wesentlich vertieft und zeigt das Cheyne-Stokesche Phänomen. Während der Krampfanfälle sistiert die Atmung meist vollständig, der Brustkorb steht in Exspirationsstellung. Ein solcher Krampfanfall hält, indem er in tonische Starre übergeht, jedesmal etwa 30 Sekunden an, um dann allmählich nachzulassen und einem Zustand von Somnolenz und Bewegungslosigkeit Platz zu machen, in dem die Tiere wie tot auf der Seite liegen. Allmählich kommt dann der oben bezeichnete Atemtypus wieder zur Beobachtung, das Tier richtet sich etwas auf, bis dann in einem neuen Anfall das oben geschilderte Bild sich wiederholt. Im weiteren Verlaufe bildet sich eine weit ausgebreitete Lähmung aus, die zuerst die hinteren Extremitäten ergreift. Nach stundenlang hingedehnter Agone tritt unter Stillstand der Atmung der Tod ein.

Injiziert man eine eben noch krankmachende Harn- oder Serumdosis, so zeigen sich dieselben Erkrankungssymptome, ihr Erscheinen ist aber zeitlich wesentlich verzögert. Unter Nachlaß der Reflexsteigerung und des rauschartigen Zustandes tritt allmählich wieder Genesung ein. Vervielfacht man aber die letale Dosis, so verkürzt sich der Ausbruch der Erscheinungen wesentlich, ja es kann selbst blitzartig unter lebhaften Bewegungen und Krämpfen der Tod eintreten.

Für diese Angaben seien folgende Beobachtungen ein Beleg:

1. Serum III des Hasen 26 tötet in 26$^h$ eine Maus von ca. 15 g Gewicht. Die ersten Erscheinungen treten erst nach 6$^h$ auf. Die halbe Menge (0,5 ccm) injiziert, versetzt eine Maus von annähernd demselben Gewicht erst nach 12$^h$ in den geschilderten Erkrankungszustand. Nach 24$^h$ ist Erholung eingetreten. Das Tier bleibt am Leben.

2. Harn I des Hasen 44 tötet eine Maus in 1$^h$. Zwischen der Injektion und dem Auftreten der ersten Symptome war ein Zeitintervall von einigen Minuten.

Die Sektionsbefunde solcher ganz akut eingegangener Tiere sind völlig negative. Doch findet sich in der Blase häufig ein deutlich hämorrhagischer Harn. An Tieren aber, bei denen der Krankheitsverlauf ein mehr protrahierter war, findet man oft den Darmtrakt erfüllt mit stark blutig gefärbten, breiigen bis dünnflüssigen Inhaltsmassen. Die Nieren zeigen mehr minder deutliche Degeneration.

Bei Fröschen, die bei Applikation in den Rückenlymphsack beiläufig sechsmal empfindlicher gegen das Gift sind als die Mäuse, treten die Erregungs- und Krampfzustände weitaus mehr in den Hintergrund, während Lähmungen vorwiegend das Krankheitsbild beherrschen. Unter primärem Respirationsstillstand gehen die Tiere zugrunde. Auch Meerschweinchen und junge Hasen, die ich durch entsprechende Harnmengen vergiftete, zeigten den für Mäuse so typischen rauschartigen Zustand nicht, sondern gingen im Verlaufe einiger Stunden unter zunehmender Somnolenz zugrunde. Über die Sektionsbefunde an diesen Tieren werde ich weiter unten zu berichten haben.

Die lokale Wirkung des Giftes mag Tafel IX und folgende Wiedergabe illustrieren:

Meerschweinchen von 500 g erhält am 1./3. 4 ccm des Harnes eines verbrannten Kaninchens unter die rasierte Bauchhaut injiziert. Einige Minuten nach der Injektion ist die Stelle durch ein teigiges Oedem und auffallende Hautblässe gekennzeichnet.

Nach 2$^h$: Die Haut ist über der Injektionsstelle in der Ausdehnung eines Guldenstückes blaß, anämisch, daneben mit Hämorrhagien durchsetzt. Sie fühlt sich morsch an. Die Epidermis läßt sich bei einfachem Darüberstreifen als feines Häutchen ablösen. Am Rande dieser kreisförmigen Zone hat sich ein hämorrhagischer, düster roter Hof ausgebildet. Das Oedem besteht fort.

Nach 2 Tagen: Das Gewicht des Tieres 400 g, die Haut an der Injektionsstelle in einen dunkelbraunroten, trockenen, harten Schorf umgewandelt (vgl. Taf. IX).

Nach 7 Tagen: Der Schorf hat sich abgestoßen. An seine Stelle ist ein mächtiger Substanzverlust zum Vorschein gekommen, der bis in die mittleren Lagen der Bauchmuskeln reicht. Sein Rand ist scharf, steil abfallend, etwas infiltriert, die Basis mit Granulationsgewebe bedeckt. Im Umkreise hat sich ein reaktiver Entzündungshof ausgebildet.

Nach 2 Wochen ist das Geschwür vom Rande her völlig überhäutet. Das Gewicht des Tieres ist wieder zur Norm zurückgekehrt.

Ich machte ferner die Erfahrung, daß ein Harn, der, an Meerschweinchen gemessen, keine nekrotisierende Wirkung entfaltete, an Hasen dennoch schwere lokale Symptome hervorrief, was wohl auf die größere Zartheit und Hinfälligkeit der dünnen Hasenhaut zurückgeführt werden muß.

Andererseits war es wichtig, festzustellen, wie sich der zeitliche Eintritt und der Verlauf der lokalen Wirkung äußerte, wenn eine nekrotisch wirkende Flüssigkeit verdünnt wurde:

Harn 13, $36^h$ nach der Verbrennung entnommen, erzeugt unverdünnt bei einem Meerschweinchen von 450 g Gewicht sofort eine typische Nekrose.

1 ccm Harn + 2 ccm Kochsalzlösung und 1 ccm Harn + 1 ccm Kochsalzlösung erzeugen keine lokalen Symptome. Harn 60 erzeugt unverdünnt und in der Verdünnung 1 Harn : 2 Kochsalzlösung sofort typische Erscheinungen, in der Verdünnung 1 : 3 nur ein am nächsten Tage geschwundenes Oedem. Die Haut bleibt unverändert.

Zur Entscheidung der Frage, ob das Gift auch vom Magendarmkanal aus seine Wirkung entfalten könne, sei folgender Versuch angeführt:

Eine Maus erhält auf Brot angetrocknet 5 ccm eines giftigen Verbrennungsharnes, der in der Menge von 0,5 ccm eine Maus desselben Gewichtes zu töten vermocht hatte. Das Tier verzehrt das ganze Futter, zeigt nach $12^h$ die typischen Krankheitssymptome und ist nach $36^h$ tot.

Es war ferner wichtig, zu erfahren, ob das Gift auch auf Schleimhäute und unverletzte Epidermis nekrotisierend wirken könne:

Es wurden einem Meerschweinchen und einem jungen Hasen während einer Stunde 4 mal je 3 ccm eines stark nekrotisch wirkenden Harnes in den Bindehautsack eingeträufelt und jedesmal durch rasches Verschließen der Lidspalte das Abfließen der Flüssigkeit durch einige Zeit verhindert.

In keinem Falle stellten sich im Verlaufe der nächsten Tage irgend welche Veränderungen der beschickten Bindehaut ein.

Ferner wurde eine Gazekompresse mit stark nekrotisierendem Harne getränkt und einem jungen Hasen auf der rasierten Bauchhaut fixiert. Auch diese Applikationsweise blieb ohne jeden Erfolg.

Da ich aus Mangel an entsprechendem Material an größeren Tieren mit dem Harn und Serum verbrannter Hasen nicht in ausreichender Weise experimentieren konnte, sondern zu diesen Versuchen das aus den Organen gewonnene Gift verwenden mußte, so werde ich über die Wirkung intravenöser und intraperitonealer Injektionen, sowie über die eigentümliche Kachexie, die nach Injektion an sich nicht letaler Giftmengen manchmal beobachtet werden konnte, erst später zu berichten haben.

Auch die Wirkung auf den Darmkanal, die sich bei Mäusen in Form von Blutungen und breiigen bis flüssigen Stühlen bemerkbar machte, will ich dort nochmals eingehender erwähnen.

Über die Labilität des Giftes und die für seine Erhaltung günstigen und ungünstigen Bedingungen habe ich folgende Erfahrungen gemacht:

1. Serum vom Hasen 18, $72^h$ nach der Verbrühung gewonnen, vermag, sofort nach dem Absetzen in der Menge von 0,5 ccm einer weißen Maus von 12 g Gewicht injiziert, diese in $28^h$ zu töten.

Das Serum bleibt durch 3 Tage bei Zimmertemperatur dem diffusen Tageslicht ausgesetzt und ist nun selbst in der Menge von 1 ccm ohne jede Giftwirkung auf ein annähernd gleichschweres Versuchstier.

2. Serum vom Hasen 44, welches in der Menge von 1 ccm eine Maus in $36^h$ zu töten vermocht hatte, wurde 8 Tage vor Licht geschützt im Eiskasten gehalten. Nach dieser Zeit hatte sich in seiner Giftwirkung nichts geändert.

3. Wurde nun dieses durch $8^h$ dem direkten Sonnenlichte oder durch 4 Tage dem diffusen Tageslicht ausgesetzt, so erwiesen sich beide Proben als ungiftig.

4. Verbrennungsharn 44 (korrespondierender Versuch zu Versuch 2!), welcher durch 8 Tage von Licht geschützt im Eiskasten bei seiner natürlichen, eben noch schwach sauren Reaktion aufbewahrt worden war und vor dieser Zeit in der Menge von 0,5 ccm eine Maus in $16^h$ getötet hatte, war nachher, in derselben Menge eingebracht, unwirksam.

5. Harn vom Hasen 20 tötete sofort nach der Entnahme eine Maus von 15 g in der Menge von 0,5 ccm innerhalb von $8—10^h$. 5 ccm dieses

Harnes werden auf dem Wasserbad eingedampft (Reaktion neutral. Hitzegrad ca. 80° C., Dauer der Hitzeeinwirkung 30′). Mit Kochsalzlösung auf das frühere Volumen gebracht, zeigte er, auf die Maus selbst in der doppelten der früher letalen Menge überimpft, keinerlei Giftwirkung. Auch seine nekrotisierende Eigenschaft war vollständig verloren gegangen.

6. Andererseits konnte ich aber die Beobachtung machen, daß giftige Harne im getrockneten Zustande über Schwefelsäure im Vacuum aufbewahrt und vor Licht geschützt selbst nach einem Monat keine wesentliche Abnahme der Giftigkeit erkennen ließen.

Aus allen diesen Versuchen konnte ich folgende Schlüsse ziehen:

1. Das in Harn und Serum verbrannter Tiere auftretende Gift zeigt eine intensive und bei Mäusen außerordentlich charakteristische Wirkung auf das Zentralnervensystem, die zunächst mit einem Stadium der Reizung einsetzt und dann in ein solches der Lähmung übergeht und unter primärem Stillstand der Atmung zum Tode führt.

2. Außer dieser auf das Nervensystem, also in die Ferne wirkenden Komponente besitzt das Gift zunächst noch eine zweite, die am Orte der Einverleibung selbst angreift, dort zur Bildung ausgedehnter Nekrosen führt und keinerlei Fernwirkung auf das Zentralnervensystem äußert.

3. Diese beiden Komponenten sind nicht in allen Giften gleich stark ausgebildet und manchmal sogar in ihrem zeitlichen Auftreten voneinander getrennt.

4. Manche Gifte äußern eine Wirkung auf den Darmkanal, die sich im Auftreten von Blutungen und Diarrhöen zu erkennen gibt.

5. Bei Einverleibung der eben letalen oder krankmachenden Dosis ist meistens vor dem Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen eine Periode völligen Wohlbefindens vorhanden, die sich aber durch Steigerung der Dosis vollkommen aufheben, durch Verringerung verlängern läßt. Daraus folgt, daß dem Gift keine Incubationszeit eigentümlich ist.

6. Die nekrotisierenden Eigenschaften des Giftes äußern sich schon innerhalb kurzer Zeit nach der Einverleibung. Durch entsprechende Verdünnungen läßt sich diese Wirkung mildern oder vermeiden.

7. Der beobachtete Giftkörper zeigt in wässeriger Lösung dem diffusen Tageslicht, noch mehr aber dem direkten Sonnenlichte ausgesetzt große Zersetzlichkeit, die sich aber im Harn auch bei Ausschluß des Lichtes nicht vermeiden läßt. Selbst die kurze (30′) Einwirkung höherer Hitzegrade zerstört ihn vollständig. Im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet und vor Licht geschützt, zeigt er größere Beständigkeit.

8. Das Gift passiert bakteriendichte Filter.

9. Es vermag auch unter Entwicklung desselben Krankheitsbildes auf weiße Mäuse vom Darmkanal aus zu wirken.

10. Auf unverletzte Schleimhäute und Cutis konnte bei direkter Applikation eine nekrotisierende Wirkung nicht beobachtet werden.

11. Aus der Labilität des Giftes in wässerigen Lösungen folgernd, muß das Postulat gestellt werden, daß möglichst bald nach der Gewinnung der Giftgehalt einer Flüssigkeit erprobt werde, da sonst Versuchsfehler nicht ausgeschlossen werden können.

12. Aus all diesen bisher gewonnenen Erfahrungen heraus ergeben sich schon gewisse Analogien, aber auch bestimmte Differenzen mit altbekannten, von tierischen Organismen gebildeten Giften und zwar ganz besonders mit den Schlangengiften. Mit diesen teilt es namentlich die stark nekrotisierenden und neurotoxischen Eigenschaften und den Mangel einer Incubationszeit. Ferner kann auch die Ähnlichkeit der Wirkung mit den Nucleoproteiden nicht von der Hand gewiesen werden.

13. Über die wahre Giftigkeit der beobachteten Substanz können keinerlei Angaben gemacht werden, da der Gehalt an wirksamem Prinzip der Flüssigkeiten unbekannt ist.

Es lag nun bei Berücksichtigung dieser Eigenschaften und in Erinnerung an die Versuche von Dieterichs nahe, nach einer hämolytischen und agglutinophoren Giftgruppe zu suchen.

Dieterichs konnte nach seinen Angaben nachweisen, daß das Serum verbrannter Tiere für artgleiche Blutkörperchen lösende und agglutinierende Eigenschaften erwerbe. Da ich auf diese Versuche bei Besprechung der Ursache der Blutveränderungen ausführlich zurückzukommen haben werde und dort auch meine ausgedehnten Nachprüfungen beschreiben

werde. so verweise ich auf diese Stelle und beschränke mich hier darauf, nur jener interessierenden Schlußfolgerungen Erwähnung zu tun, die ich aus diesen Versuchen mir zu ziehen erlaube:

1. Die innerhalb der ersten Stunden nach der Verbrennung von Dietrichs beschriebenen hämolytischen und agglutinierenden Eigenschaften des Serums Verbrannter für artgleiche Erythrocyten erwiesen sich in meinen Versuchen als nicht so deutlich nachweisbar, als daß daraus irgendwelche Schlüsse in positivem Sinne gezogen werden dürften. Die Versuche Dieterichs berechtigen ihn, ganz abgesehen von ihrer geringen Zahl und ihrem zweifelhaften Ausfall, schon deshalb nicht zu seinen Schlußfolgerungen, weil in denselben auch nicht auf die. schon normalerweise im Serum vorhandenen Isohämolysine und Isoagglutinine Rücksicht genommen wurde.

2. Es erscheint mir also auch die Annahme Dieterichs als unbewiesen, daß der Tod nach ausgedehnten Hautverbrennungen angesehen werden müsse als die Folge dieser Blutveränderungen.

3. Ferner ergibt sich aus den hier mitgeteilten Versuchen die Verneinung der Frage nach einer hämolytischen und agglutinophoren Giftgruppe.

4. Die nekrotisierende Komponente vermag in keiner Weise auf die Erythrocyten zerstörend zu wirken.

Es entstand nun die Frage, auf welche Weise die lokale Nekrose zustande komme:

In Erinnerung an die Versuche von Flexner und Noguchi[50, 51] über das Hämorrhagin des Krotalusgiftes injizierte ich einem jungen Hasen von 500 g Gewicht in die Vena jugularis 10 ccm stark nekrotisierend wirkenden Harnes. Es konnten bei der Sektion des Tieres im Verlaufe der Vena jugularis bis nahe zum Herzen, ferner in den Gefäßscheiden der großen Bauchgefäße zahlreiche flächenförmige Blutaustretungen beobachtet werden.

Wenn nun auch bei diesen und ähnlichen Versuchen keine Durchlöcherungen und Risse in den Gefäßwänden gesehen werden konnten, wie sie das Krotalusgift erzeugt, so bewiesen doch die bei der intravenösen Applikation auftretenden

Hämorrhagien, daß größere Mengen eines frei im Kreislauf zirkulierenden, nekrotisierend wirkenden Giftes eines energischen Einflusses auf die Gefäßwandungen nicht entbehren.

Dennoch betrachte ich diese Detailfrage nicht als gelöst, möchte aber schon heute unter allem Vorbehalt die Vermutung aussprechen, daß es gerade die erwähnten Gefäßschädigungen sind, die, in Zusammenhang mit der Einwirkung auf die Gewebszellen überhaupt, die lokalen Erscheinungen hervorrufen.

Es war schon für die Beurteilung der stets nebenherlaufenden Immunisierungsversuche von Wichtigkeit, zu erfahren, ob Normalkaninchenserum für dieses Gift bindende (neutralisierende) Eigenschaften besitze:

Harn 60, mit intensiv nekrotisierend wirkenden Eigenschaften wird in Versuch a mit der gleichen Menge physiologischer Kochsalzlösung, in Versuch b mit der gleichen Menge normalen Kaninchenserums versetzt. Beide Proben kommen auf 1 h in den Thermostaten bei 37 ° und werden nachher zwei Meerschweinchen subcutan injiziert. Einem dritten Tiere wird dieselbe Menge unverdünnten Harnes beigebracht. In allen Fällen tritt gleichzeitig und gleich intensiv die lokale Nekrose auf.

Ein zweiter, die Bindung der neurotoxischen Komponente betreffender Versuch konnte nur mit einem chemisch dargestellten Gifte ausgeführt werden:

Lösung 5355. Es wird die einfache und doppelte letale Dosis für 15 Mausgramme mit je 1 ccm normalem Kaninchenserum und andere Proben mit je 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung versetzt und auf 1 h in den Brutschrank gebracht. Die damit injizierten Tiere starben in derselben Zeit wie jene, die eine unverdünnte einfache bezw. doppelte letale Dosis erhalten hatten. Was die Bindung an das Zentralnervensystem und defibriniertes Blut anlangt, so konnten darüber eindeutige Resultate in bejahendem Sinne bis heute nicht gewonnen werden.

Es erübrigt noch einer großen Reihe von Versuchen Erwähnung zu tun, die ihren Ausgang von folgender Beobachtung nahmen:

Am 23. 3. werden 8 Mäuse mit folgendem Injektionsmaterial beschickt: 2 mit normalem Kaninchenserum 1.0 und 0.5 ccm; 2 mit normalem Kaninchenharn in denselben Mengen; 2 weitere mit dem Verbrennungsserum des Hasen 11 und endlich 2 mit dem Verbrennungsharn des Hasen 11, alle mit denselben Mengen. Diese 8 Mäuse und 2 ungeimpfte, völlig gesunde Tiere wurden um 6 h zusammen in einen aus Eisendraht gefertigten Käfig gegeben. Am nächsten Morgen erweisen sich alle Tiere schwer krank und das unter jenen typischen Symptomen,

die ich oben für die Wirkung von giftigem Verbrennungsharn beschrieben habe: Polyurie, Reflexsteigerung, klonisch-tonische Krampfanfälle usw. Im Laufe des Tages waren alle Tiere, geimpfte wie ungeimpfte, tot!

Ich vermutete zunächst, daß dieses überraschende Resultat bedingt sei durch Giftstoffe, welche die Mäuse beim Benagen der Gitterwände des Käfigs aufgenommen hatten und brachte daher zwei Tage später eine Gruppe von 8 Mäusen, von denen 2 mit dem Serum verbrannter Tiere geimpft, die anderen aber gesund und ungeimpft waren, in ein großes gläsernes Standgefäß von 16 cm Durchmesser und 20 cm Höhe. Am nächsten Morgen zeigten zunächst nur die geimpften Tiere typische Krankheitserscheinungen, im Verlaufe des Tages aber erkrankten alle Tiere unter dem so außerordentlich charakteristischen Krankheitsbilde; $24^h$ später waren sie eingegangen. Es konnte also dem exakt gereinigten Glasgefäße die Schuld an diesem Resultat nicht beigemessen werden.

Ich wiederholte den Versuch in einem anderen Raume mit demselben Erfolge. Ebenso war eine Infektion und Übertragung der Krankheitskeime aus den bakteriologisch völlig negativen Herzblut- und Milzbefunden und der Tatsache auszuschließen, daß die vorrätig gehaltenen, mit den geimpften Tieren in keiner Berührung stehenden Mäuse gesund blieben.

Es blieb mir, so ungern ich mich auch zu dieser Folgerung entschloß, zur Erklärung nur mehr eine Übertragung des unorganisierten, sterilen Giftes von Tier zu Tier übrig. Von der Richtigkeit dieser Vermutung sollte mich folgender Versuch überzeugen:

Es werden im Institute weit voneinander entfernt 5 zylindrische Glasgefäße von dem Durchmesser von 9 und der Höhe von 16 cm aufgestellt. Der Boden ist mit einer dünnen Lage Watte bedeckt, in jedem Käfig befindet sich reichlich Nahrung. Es kommen in

Gefäß 1: eine völlig intakte Maus;

Gefäß 2: eine mit 0.5 ccm normalem Kaninchenserum geimpfte und eine unberührte Maus;

Gefäß 3: eine mit 0,5 ccm Serum eines verbrühten Kaninchens geimpfte und eine unberührte Maus;

Gefäß 4: eine mit 0,5 ccm Harn des verbrühten Hasen 11 geimpfte und eine unberührte Maus;

Gefäß 5: eine mit 0,5 ccm Harn des verbrühten Hasen 12 geimpfte und eine unberührte Maus.

Die Tiere der Gefäße 1 und 2 waren am nächsten Morgen gesund und blieben es auch. Die Mäuse 4 und 5 zeigten schwere, typische Symptome und starben unter diesen Erscheinungen, die Tiere aus dem 3. Gefäß wurden schwerkrank, erholten sich aber am zweitnächsten Tage.

Der Versuch war eindeutig genug! Es blieben nun für die Übertragung des Giftes nur noch zwei Wege offen: 1. die Exspirationsluft bei Annahme eines flüchtigen Giftes; 2. der Harn und die Fäces unter der Voraussetzung a) daß das Gift ein harnfähiger Körper sei und b) vom Darmkanal aus zur Wirkung gelangen könne. Die beiden Bedingungen für die zweite Möglichkeit waren damals ebenso bewiesen (vergl. Fütterungsversuche!), wie ich die Annahme eines flüchtigen Giftes auf Grund seines Verhaltens bei der Vacuumdestillation von der Hand weisen mußte. Durch folgende Versuchsanordnung wurde diese zweite Möglichkeit erhärtet, während die erste ausgeschlossen wurde:

Die Glasgefäße wurden durch exakt passende Drahtgitter derart in zwei Kammern geteilt, daß diese in Gefäß A nebeneinander, in den Gefäßen B und C übereinander gelegen waren.

In Gefäß A wurde in eine Abteilung eine mit giftigem Harn geimpfte, in die andere Abteilung eine gesunde Maus gebracht. Maus 1 ging in $24^{h}$ ein, Maus 2 blieb gesund.

In Gefäß B. In die obere Kammer wurde eine injizierte, in die untere Kammer eine gesunde Maus gebracht, so daß der Harn des kranken Tieres durch die Maschen des Gitterbodens zum gesunden Tier gelangen mußte. Beide Mäuse starben fast gleichzeitig unter typischen Symptomen.

In Gefäß C wurden die verkehrten Verhältnisse geschaffen, so daß die oben befindliche Maus mit der Respirationsluft der unter ihr kranken, nicht aber mit ihrem Harn in Kontakt kam. Das injicierte Tier starb, das unberührte blieb gesund.

Damit war einwandsfrei die Übertragung durch den Harn erwiesen, gleichzeitig aber auch eine Direktive dafür gegeben, wie ich mich in Zukunft vor diesen störenden Fehlerquellen schützen könne. Ich habe nun auch in den weiteren Versuchen für jede einzelne Maus ein frisch gereinigtes Gefäß benutzt und kam nur so zu klaren Versuchsergebnissen.

So verblüffend anfangs diese sich regelmäßig wiederholenden Befunde auch auf mich wirkten, so hatten sie ja an und

für sich nichts Merkwürdiges bei der Gewohnheit dieser Tiere, sich gegenseitig zu belecken und auch stark mit Dejekten verunreinigtes Futter zu verzehren. Ein anderes Gesicht gewann aber diese Angelegenheit durch folgenden, oft wiederholten und erhärteten Versuch:

Am 10./4. wird eine Maus mit 0,5 ccm Verbrennungsharn injiciert und eine gesunde Maus hinzugegeben. Am 11./5. 8h a. m.: Beide Tiere schwer und typisch krank. Die ungeimpfte (kleinere) Maus stirbt am Nachmittag, die geimpfte ist schwer krank, aber noch am Leben. Die tote Maus wird entfernt und eine zweite gesunde Kontrollmaus zu dem injicierten Tier gegeben. Am 12./6. Beide Mäuse schwer krank, leben aber noch. Die zweite Kontrollmaus kommt mit einer gesunden in einen reinen Käfig. Beide Mäuse nach einigen Stunden schwer und typisch krank. Am Abend liegen sie anscheinend in Agone auf der Seite. Die ursprünglich geimpfte stirbt. Am 13./6. die Kontrollmäuse krank, erholen sich im Laufe des Tages und bleiben dann gesund. Am 10./6. waren aber gleichzeitig mit der oben genannten noch andere Mäuse mit demselben Material in größeren und kleineren Mengen geimpft worden. Aus diesen Versuchen hatte sich ergeben, daß 0,5 ccm dieses Verbrennungsharnes eben die kleinste letale Doris darstellte, kleinere Mengen unwirksam waren.

Diese mehrmals wiederholte Versuchsreihe sagte mir:

Obwohl die geimpfte Maus ursprünglich die kleinste letale Dosis bekommen hatte, vermochte das eingeführte Gift auf drei andere Mäuse übertragen zu werden und eine Maus früher zu töten als die geimpfte, bei den andern aber schwere Krankheitssymptome hervorzubringen. Diese Tatsache ist schlechterdings mit einer einfachen Gifteinengung durch die Nieren nicht zu erklären. Denn wenn auch das Gift quantitativ im Harn erschiene, so war doch seine quantitative Aufnahme durch die gesunden Mäuse ausgeschlossen. Sie konnten höchstens Bruchteile des vom geimpften Tiere ausgeschiedenen Harnes und somit Bruchteile des ursprünglich eingebrachten Giftes aufnehmen.

Ich registriere hier nur diese ganz eigentümlichen Tatsachen und enthalte mich jeglicher Schlußfolgerung.[1]) Doch sei

[1]) Verständlich wäre diese Erscheinung dann, wenn es gelänge, experimentell nachzuweisen, daß das vom injicierten Tiere ausgeschiedene Gift bei dem Kontrolltiere eine Urämie erzeugt und der urämische Harn dieses wiederum als Giftquelle für das nächstfolgende Tier fungiert.

der Versuche von Calmette und Déléarde[54] erwähnt, die mit dem Mageninhalte von mit Abrin vergifteten Fröschen ganze Reihen anderer, einen nach dem andern töten und so den Nachweis für die Magenausscheidung dieses Giftes erbringen konnten. Diese Versuche haben vielleicht in den hier wiedergegebenen Tatsachen mutatis mutandis ein Analogon. Ferner sei unter jedem Vorbehalte auf die später zu besprechenden Inkongruenzen hingewiesen, die sich hinsichtlich der Thermolabilität der neurotoxischen Komponente im Verbrennungsharne und dem aus den Organen chemisch gewonnenen Extrakten ergaben.

Ich konnte ferner dieselbe Giftübertragung beobachten, wenn ich eine tote Maus in ein reines Gefäß legte und eine hinzugegebene gesunde sie zu verzehren anfing. Sorgte ich aber für reichliches Futter, so daß der Kadaver nicht berührt wurde, so blieb die Erscheinung aus.

So oft ich nun auch diese Erfahrungen an Mäusen machen konnte, so gelang es mir bei einigen Versuchen niemals, dieselben für Meerschweinchen oder Kaninchen zu bestätigen, was mit den verschiedenen Lebensgewohnheiten dieser Tiere zusammenhängen dürfte.

Angesichts dieser Tatsachen war es von Wichtigkeit, zu erfahren, wie der Harn größerer vergifteter Tiere auf andere wirke. Darüber existiert nun schon eine Angabe in der Literatur und zwar in der letzten Arbeit Parascandolos. Er konnte beobachten, daß der Harn von Tieren, die er mit seinem (allerdings stark veränderten) „Verbrennungsgift" getötet hatte, auf andere Tiere giftig wirke.

Ich konnte leider in zwei Versuchen am Meerschweinchen dafür keine sicheren Anhaltspunkte gewinnen. Ich möchte aber diesen Resultaten deshalb keine Bedeutung beilegen, da es mir damals nicht gelang, den vom Tiere secernierten Gesamtharn zu erproben, so daß ich ein Übersehen der gerade wirksamen Fraktion nicht ausschließen kann.

Bei der großen Labilität dieser Giftsubstanz mußte ich mich von vorneherein wegen der geringen Hoffnung, sie rein darstellen zu können, auf die Feststellung ihrer Fällbarkeit

bezw. Löslichkeit durch gewisse, hier in Betracht kommende Reagentien beschränken.

Durch Untersuchungen an über 50 Objekten (Harnen und Organen) konnte ich folgendes feststellen, was zum Teil die Angaben früherer Autoren bestätigt: Das Gift ist leicht löslich in Wasser, Alkohol und Glyzerin, unlöslich in Chloroform, Äther und Petroläther. Es fällt vollständig in schwach salzsaurer Lösung durch Quecksilberchlorid, leidet aber durch das nun notwendig werdende Einleiten von Schwefelwasserstoff zur Entfernung des Quecksilbers ungemein und verliert dabei alle nekrotischen Eigenschaften.

Die Substanz erscheint weiter fällbar durch Phosphorwolframsäure und geht bei Spaltung dieser Doppelverbindung mit Bariumkarbonat in das Filtrat über. Sie ist z. T. fällbar durch Aussalzen der wässerigen Lösung mit Ammonsulfat bis zur vollständigen Sättigung. Diese Fällung ist aber keine vollständige, da sowohl das Filtrat vom Ammonsulfatniederschlag, wie auch dieser selbst nach nahezu quantitativer Entfernung der Ammonsalze die charakteristischen Eigentümlichkeiten des Giftes zeigt. Es ist bei der Destillation im Vacuum nicht flüchtig und bleibt im Destillationsrückstand.

Aus diesen Angaben, die sich vollständig mit jenen Spieglers und Ajello und Parascandolos decken, läßt sich über die Natur dieses Körpers kein Anhaltspunkt gewinnen. Doch bin ich nach allen bisher wiedergegebenen Erfahrungen berechtigt, zu sagen, daß dieser Körper weder ein Ptomain ist, wie es Ajello und Parascandolo offenbar als Kunstprodukt erhielten, noch auch irgend etwas mit der Pyridinbase zu tun hat, die Reiss als Verbrennungsgift anspricht. Es handelt sich um einen sehr labilen Körper unbekannter chemischer Natur, der, wie ich oben gezeigt habe, in mancher Hinsicht Ähnlichkeiten, in vielen andern aber große Differenzen mit den Schlangengiften und den Nucleoproteiden aufweist.

## VI. Die Versuche, das wirksame Prinzip aus den Organen zu gewinnen.

Durch alle oben niedergelegten Erfahrungen über Labilität, Löslichkeit und Fällbarkeit des Giftes waren von vorneherein

meinen Versuchen ebenso gewisse Direktiven gegeben, wie sich bestimmte Methoden von selbst ausschlossen.

Es konnte nur eine Methode zur Gewinnung eines unveränderten Giftkörpers führen, die erstens die Anwendung höherer Temperaturen zu umgehen wußte und zweitens in kurzer Zeit ein Produkt lieferte, das sich dann im Vacuum über Schwefelsäure vor Licht geschützt konservieren ließ.

Diesen zwei Postulaten ist bisher keiner der Autoren gerecht geworden, die sich mit der Darstellung des giftigen Prinzipes aus Organen verbrannter Tiere befaßten.

Ajello und Parascandolo ebenso wie Kijanitzin verwendeten die Briegersche Methode der Ptomaindarstellung, die nur auf dem Wege höherer Temperaturen und durch wiederholte Umfällungen ein Resultat gibt.

Dementsprechend erhielten die Autoren auch einen Körper, der zwar heftige Wirkungen auf das Zentralnervensystem äußerte, dem aber die anderen charakteristischen Eigenschaften fehlten, weshalb man ihn als Kunstprodukt bezeichnen muß, das weit davon entfernt ist, das wirkliche „Verbrennungsgift" darzustellen.

Wenn nun auch Parascandolo bei seiner jüngsten Arbeit über dieses Thema gewisse Modifikationen seiner ursprünglichen Technik angewendet hat, so blieben doch seine Resultate dieselben.

Dem ersten eingangs erwähnten Postulat kam ich auf Anraten Prof. Pregls dadurch nach, daß ich mir für meine Versuche die Vacuumdestillation bei einer 40° C nicht übersteigenden Temperatur nutzbar machte, ein Weg, der in Hinblick auf die Löslichkeit des Giftes in Alkohol leicht und schnell durchführbar war und somit auch der zweiten Forderung gerecht wurde.

Der Untersuchungsgang war demnach meistens folgender:

1. Extraktion der in der Fleischmühle gemahlenen und gewogenen Organe bei natürlicher, schwach alkalischer Reaktion mit absolutem Alkohol, durch 2—4$^{h}$ vor Licht geschützt bei Zimmertemperatur oder im Eiskasten.

2. Auspressen des Organbreies und Filtration des gewonnenen Saftes.

3. Fällung des klaren Filtrates mit der vierfachen Menge absoluten Alkohols. Das Filtrat von diesem Niederschlag wird nun im Vacuum bei einer 40° C nicht übersteigenden Temperatur bis zur Syrupdicke eingeengt.

Dieser Rückstand wurde nun entweder weiter mit absolutem Alkohol so lange ausgefällt, bis neuerlicher Zusatz keinen Niederschlag erzeugte oder aber direkt:

4. in kleinen Mengen absoluten Alkohols aufgenommen, der dabei entstehende Niederschlag abfiltriert und das Filtrat im Vacuum über Schwefelsäure bei Zimmertemperatur vor Licht geschützt getrocknet.

Vor seiner Verwendung wird der nun alkoholfreie Rückstand in $H_2O$ aufgenommen. Es resultiert eine gelblich gefärbte klare Lösung, die dann endlich durch Berkefeld-Filter filtriert wird.

Da häufig bei wohlgenährten Tieren die durch den Alkohol gelösten Fette ein Schäumen der Flüssigkeit im Vacuumapparat bedingten und eine weitere Einengung vereitelten, extrahierte ich die Organe manchmal auch mit destilliertem Wasser.

Ich muß gleich hier bemerken, daß auch diese Einengungsmethode von wesentlichen Giftverlusten begleitet war, die sich vielleicht am besten durch die Anwendung jenes Apparates vermeiden ließen, den Faust[58] zur Darstellung seines Sepsin vor kurzem angewendet hat. Er verdampfte, da ihn die Vacuumdestillation im Stiche ließ, die wässerige Lösung seines Ausgangsmateriales in der Menge von 5—6 l mittelst eines sog. Zentrifugal-Drehstromventilators Type V. D. L. 45 der Firma Siemens und Halske in einem Luftstrom von 23° in 6—8h vollständig zur Trockene. Der Rückstand wurde dann erst einer Weiterbehandlung unterzogen. Diese Methode hätte gegenüber der Vacuumdestillation, die ja nur unter Anwendung des schädlichen Alkohols praktisch durchführbar ist, drei große Vorteile: 1. die größere Schnelligkeit der Darstellung; 2. die Vermeidung schädlich wirkender Reagentien; 3. die Möglichkeit, bei weit niedrigeren Temperaturen arbeiten zu können.

Ich war leider nicht in der Lage, mich dieses Apparates bedienen zu können, glaube aber, daß man damit zu wesentlich besseren Resultaten kommen wird.

Außer dieser Methode der Vacuumdestillation bei der Gewinnung dieses Giftes bediente ich mich auch des Aussalzens des wässerigen Extraktes durch Ammonsulfat, ferner der Quecksilberchlorid und Phosphor-Wolframsäure-Fällung, endlich auch der Briegerschen Ptomainmethode,

ohne dadurch zu besseren Resultaten gekommen zu sein. Diese blieben im Gegenteil hinter jenen zurück, die ich durch Alkohol allein erzielte.

Untersuchte ich nun die wässerige Lösung eines solchen Extraktes auf seine Giftigkeit, so zeigten damit geimpfte Mäuse dieselben typischen Erscheinungen, wie nach Injektion von Verbrennungsharn. Auch die Übertragung von Maus zu Maus wurde beobachtet. Die lokale Wirkung auf die Haut von Meerschweinchen war dieselbe intensive wie bei Harninjektionen. Die erhaltenen Giftmengen waren aber bei Bearbeitung verschiedener Tiere verschieden groß, was ja nach den gleichfalls wechselnden Harn und Serumbefunden nicht verwundern darf. Die Giftmengen entsprachen aber auch in den günstigsten Fällen keineswegs den gestellten Erwartungen. Von den vielen differenten Resultaten will ich nur folgende anführen:

So erhielt ich z. B. aus 850 g eines Hasen, dessen Serum sub finem 30 E in 1 ccm enthalten hatte, 3000 E in 40 ccm Flüssigkeit. Es kamen somit auf 1 g Tier = 3,53 E, wobei 1 ccm Lösung = 21 g des Tieres entsprach.

In einem andern Falle aus 1360 g eines akut gestorbenen Tieres 337,5 E in 45 ccm Flüssigkeit. Es hatte also diesmal 1 g Tier = 0,25 E geliefert.

In einem dritten Fall erhielt ich wieder aus 1300 g 3850 E oder 1 g Tier entsprach 2,96 E.

Die größte Giftmenge, die ich überhaupt bei meinen Versuchen aus einem Tier erhielt, betrug 4600 E aus 1000 g, so daß 1 g = 4,6 E entsprachen.

Wie ich oben erwähnte, zeigten diese Extrakte im Tierexperimente völlige Analogie mit dem giftigen Harn und Serum verbrannter Tiere und in wässeriger Lösung dieselbe Zersetzlichkeit, wofür folgende Versuche ein Beleg sein mögen:

Lösung 3435 hatte sofort nach ihrer Darstellung eine Maus von 15 g in der Menge von 0,5 ccm in 15 Minuten getötet und am Meerschweinchen die typische Nekrose erzeugt. Die Lösung wurde 32 Tage vor Licht geschützt, bei neutraler Reaktion im Eiskasten aufbewahrt und zeigte dann auf Maus und Meerschweinchen verimpft in 1 ccm keine Giftigkeit mehr, konnte auch keinerlei lokale Erscheinung mehr hervorrufen.

Dasselbe Gift aber im Vacuum über Schwefelsäure vor Licht geschützt aufbewahrt, hatte nach derselben Zeit seine Giftigkeit fast vollständig erhalten.

Bei Versuchen aber, dieses Gift durch Erwärmen zu zerstören, ergaben sich, gegenüber dem im Harn beobachteten folgende widersprechende und wechselvolle Befunde:

Wurden die Giftlösungen 33, 34, 35 durch 30 Minuten auf dem kochenden Wasserbade abgedampft und auf das ursprüngliche Volumen ergänzt, so hatten sie zwar ihre nekrotisierende Wirkung vollständig verloren, töteten aber in derselben kleinsten Menge eine Maus von ca. 15 g wie vor dem Erhitzen. Das wirksame Prinzip einer anderen Lösung wieder ging durch halbstündiges Erhitzen auf dem Wasserbade bei eben noch nachweisbarer saurer Reaktion in allen seinen Teilen vollständig verloren.

Diesen Ergebnissen gegenüber noch widersprechender war das Resultat des folgenden Versuches:

Ein fast vollkommen ungiftiger Extrakt aus den Organen eines akut an Verbrennung zugrunde gegangenen Hasen enthielt in der Menge von 1 ccm eben noch die krankmachende Dosis und äußerte lokal keinen Einfluß auf die Haut von Meerschweinchen. Von zwei Proben dieser Lösung wurde nun die eine bei annähernd neutraler, die andere bei eben weinsaurer Reaktion durch 30 Minuten eingedampft, auf das ursprüngliche Volumen ergänzt und nun abermals auf die Versuchstiere überimpft. Die bei saurer Reaktion erhitzte Lösung hatte ihren geringen Giftgehalt vollständig verloren, die neutrale Probe tötete nunmehr aber eine Maus von 15 g in der Menge von 0,5 ccm in 5 Minuten, ohne eine lokale Wirkung am Meerschweinchen äußern zu können.

Denselben wechselvollen Verlauf zeigten zahlreiche andere Erhitzungsversuche, aus denen sich folgendes Gesamtresultat ableiten läßt:

1. Die nekrotisierenden Eigenschaften einer aus den Organen gewonnenen Giftlösung ging selbst durch kurzdauerndes Erhitzen zugrunde.

2. Die neurotoxischen Eigenschaften aber konnten — und dies unabhängig von der Reaktion des Lösungsmittels bei der gleichen Zeitdauer der Hitzeeinwirkung — in verschiedenen Lösungen das eine Mal gleichfalls zerstört werden, zeigten sich aber in einer zweiten Reihe von Versuchen thermostabil, in einer dritten Reihe endlich konnte eine ganz wesentliche Zunahme der giftigen Wirkung beobachtet werden.

Dieses wechselvolle und den Harnbefunden gegenüber so widersprechende Verhalten konnte verschiedene Ursachen haben. Einmal konnte der aus den Organen extrahierte Körper trotz

seiner weitgehenden Analogien von der im Harn beobachteten Giftsubstanz verschieden sein. Die Thermostabilität der neurotoxischen Eigenschaften des chemisch dargestellten Körpers konnte dann aber auch nur vorgetäuscht werden dadurch, daß an die Stelle des durch die Hitze in Wirklichkeit zerstörten, in diesem Falle mit dem Harngift identischen Giftes ein neu sich abspaltender Körper getreten war, der zwar eine ähnliche Wirkung auf das Nervensystem äußerte, lokal aber keinerlei Erscheinungen hervorrief und demnach mit dem ursprünglichen Gifte gar nichts zu tun hatte. Die Bedingungen für seine Bildung mußten aber dann trotz scheinbar gleicher Versuchsanordnung verschiedene gewesen sein.

Ich muß hier auf die Erfahrungen Ajellos und Parascandolos hinweisen, die aus Organen normaler Tiere nie ein giftiges Prinzip extrahieren konnten, welche aber dann zu scheinbar positiven Resultaten kamen, wenn sie ihr Untersuchungsmaterial vorher über der offenen Bunsenflamme verbrannten. Aus der Giftwirkung und der Übereinstimmung der chemischen Reaktionen dieses Körpers mit dem aus den Organen verbrannter Tiere gewonnenen Produkt zogen sie den Schluß, daß beide Körper identisch seien, also auch das Verbrennungsgift durch die Hitze allein, ohne Mitwirkung des Organismus, sich bilde. Ich möchte diesen weitgehenden Schlußfolgerungen schon deshalb nicht beipflichten, da ja aus der Giftwirkung und einigen identischen chemischen Reaktionen zweier rein nicht dargestellter Körper um so weniger auf ihre Identität geschlossen werden darf, als ja in beiden Fällen Kunstprodukte vorlagen. Immerhin zeigen aber diese Befunde gewisse Analogien mit dem oben beobachteten Vorgang. Endlich müssen in dieser Hinsicht auch noch die Erfahrungen Fausts erwähnt werden, der bei der Darstellung des „Sepsin" durch Stehenlassen der Lösungen an der Sonne manchmal eine Anreicherung beobachten konnte, ein Verhalten, das er auf das Vorhandensein von „Vorstufen" zurückführte.

Auf welche der oben angeführten Möglichkeiten diese scheinbare Inkongruenz in der Thermolabilität zweier Körper zurückzuführen ist, die in ihrer komplexen biologischen Wirkung so vollständige Analogien aufweisen, vermag ich heute nicht

zu entscheiden. Diese Entscheidung aber wird mit Sicherheit erst dann zu fällen sein, wenn es gelingen sollte, gegen das im Harn beobachtete und das aus Organenen extrahierte Gift getrennt zu immunisieren und beide Körper gegenseitig durch ihre Antikörper abzusättigen.

Ich habe nun noch einige Beobachtungen nachzutragen, die ich aus Mangel an geeigneten Harnmengen nur mit dem chemisch gewonnenen Körper machen konnte.

Sie betreffen die von vorneherein wahrscheinliche, weitaus intensivere Wirkung des Giftes bei intravenöser und intraperitonealer Applikation:

So starb ein kleiner Hase von 500 g, dem ich 300 E intravenös eingebracht hatte, innerhalb $1^h$ unter heftigen Krämpfen und zeigte an seinem Gefäßsystem die früher erwähnten zahlreichen Blutaustritte in den Gefäßscheiden.

Ebenso ging ein Hase von 1720 g nach intraperitonealer Einverleibung von 750 E in kurzer Zeit zugrunde.

Bei der Sektion zeigte sich die Bauchhöhle erfüllt mit reichlichen Mengen eines hämorrhagischen, serösen Exsudates. Die Darmwandungen waren bedeckt von Ecchymosen, ihr Inhalt bestand aus dünnflüssigen, blutig tingierten Inhaltsmassen.

Endlich muß ich der bei meinen Immunisierungsversuchen gemachten Erfahrung Erwähnung tun, daß mir häufig Tiere nach Einverleibung von Giftmengen, welche ein Drittel oder die Hälfte der letalen Dosis betrugen, unter den Erscheinungen einer starken, progredienten Kachexie eingingen, die oft erst im Verlaufe von Wochen den Tod zur Folge hatten. Bei dem durch Extraktion aus den Organen gewonnenen Giftkörper hämolytische oder agglutinierende Eigenschaften nachzuweisen, gelang mir ebensowenig wie mit giftigen Verbrennungsharnen. Ebenso schlugen die Versuche fehl, eine Bindung einer seiner Komponenten an normales Serum nachzuweisen.

Wie oben erwähnt wurde, kamen Ajello und Parascandolo bei ihren Untersuchungen der Organe gesunder Tiere immer zu ungiftigen Endprodukten. Es ist selbstverständlich, daß ich diese Kontrollen an gesunden Tieren nicht unterlassen durfte. Ich wurde dabei durch folgendes Resultat überrascht:

Gesunder Hase von 1500 g wird entblutet, seine inneren Organe und Muskeln gemahlen. 587 g davon mit Wasser durch $2^h$ vor Licht ge-

schützt extrahiert, der abgepreßte Saft mit Alkohol ausgefällt und das Filtrat im Vacuum auf die gewohnte Weise weiterbehandelt. Es resultierten endlich nach Aufnahme in Wasser 25 ccm einer schwach gelblich gefärbten Lösung. 1 ccm davon einer Maus injiciert, erzeugten bei dem Tiere nach 12 $^{h}$ dieselben typischen Erscheinungen, wie wenn ich Verbrennungsharn injiciert hätte. Auf Meerschweinchen überimpft, äußerte die Lösung energisch nekrotisierende Wirkung.

Ich habe diese Untersuchungen normaler Organe bei veränderter Methode (immer aber unter Ausschluß höherer Temperaturen) oft wiederholt, ohne jemals zu einem völlig negativen Resultate zu kommen. Die Giftwirkung dieser Extrakte äußerte sich auf Mäuse und Meerschweinchen in ganz derselben Weise, als hätte ich Verbrennungsharn oder das aus den Organen verbrannter Tiere gewonnene Gift überimpft. Auch dieser Körper ließ sich von Maus zu Maus übertragen und zeigte im übrigen eben dieselbe Zersetzlichkeit bei Stehen in wässerigen Lösungen und ein wechselndes Verhalten gegen Hitzeeinwirkung, indem zwar regelmäßig dadurch die nekrotisierenden Eigenschaften zerstört wurden, die neurotoxische Wirkung aber einmal vernichtet, ein andermal wieder intensiv verstärkt wurde.

Freilich war, wie man aus dem oben mitgeteilten Versuche sehen kann, eine ganz wesentliche Differenz in der Menge des Giftes zu beobachten, die ich aus gesunden und aus verbrannten Tieren gewinnen konnte, indem bei letzteren gewöhnlich 3000 E und mehr gewonnen wurde, hier aber die Ausbeute durchschnittlich den zehnten Teil ausmachte. Immerhin kam ich aber bei verbrannten Tieren manchmal zu keinen besseren Resultaten als bei gesunden, was ja nach dem oben Gesagten begreiflich erscheint. Dadurch komplizierte sich die Bewertung der Giftbefunde aus verbrannten Tieren ganz wesentlich und es waren wieder zwei Möglichkeiten gegeben:

Entweder es handelte sich in beiden Versuchsreihen um denselben Körper (den im normalen Organismus gefundenen Körper will ich kurz Normalgift im Gegensatz zum Verbrennungsgift bezeichnen!). Diese Annahme ließe wieder zwei Deutungen zu: das bei der Verbrennung in großer Menge entstehende Gift findet sich auch spurenweise im Körper gesunder Tiere, eine Annahme, die viel Verlockendes hätte! Oder das

Normalgift — seine Identität mit dem Verbrennungsgift noch immer vorausgesetzt — entsteht aus ungiftigen Verbindungen durch chemische Manipulation als Kunstprodukt. Es war ferner die zweite Möglichkeit nicht auszuschließen, daß diese beiden zwar biologisch und chemisch so weitgehende Analogien zeigenden Körper verschieden seien und miteinander nichts zu tun hätten. Auch unter dieser Annahme stand die Entscheidung offen, ob dieses Normalgift als ein im gesunden Organismus wirklich kreisender Körper, oder aber als Kunstprodukt aufzufassen sei. — Auch hier muß eine exakte Entscheidung dieser Frage nach der Identität so lange verwehrt sein, bis es gelingt, gegen beide aktiv zu immunisieren und beide wechselseitig durch ihre Antikörper abzusättigen.

Dafür aber, daß dieses „Normalgift" bis zu einem gewissen Grade als Kunstprodukt aufzufassen sei, sprechen folgende Beobachtungen:

So ließ sich z. B. die Giftausbeute aus normalen Organen dadurch wesentlich steigern, daß ich bei 35° durch 24 h mit Alkohol extrahierte. Diese Anreicherung erfolgte in solchem Ausmaße, daß die nun erhaltenen Giftmengen ganz gleich jenen waren, die ich aus Organen Verbrannter bekommen hatte.

Ferner konnte ich durch zweitägige Andauung von 130 g Fibrin mit Pankreatinum pur. sicc. Merk oder Pepsin-Salzsäure in schwach alkalischer Lösung bei 35° und nachfolgender Alkoholfällung und Einengung des Filtrates einen Extrakt gewinnen, der biologisch von denselben Eigenschaften war, wie die anderen beobachteten Gifte. Derselbe Versuch mit einem Liter defibrinierten Ochsenblutes lieferte ein negatives Resultat.

Ich erinnere hier daran, daß Brieger durch Andauung von Fibrin mit Magensaft ein heftig wirkendes Gift erhielt, ein Versuch, den später Kijanitzin mit demselben Erfolge wiederholt hat. Freilich fehlt jede Angabe über eine nekrotisierende Wirkung dieses Körpers. Es kommt demnach unter verschiedenen Versuchsbedingungen, deren mögliche Zahl hier keineswegs erschöpft scheint, zur Bildung von giftigen Abbauprodukten der Eiweißkörper, die zwar in ihrer biologischen Wirkung und ihrem chemischen Verhalten weitgehende Analogien zeigen, deren völlige Identität heute aber noch nicht als bewiesen angesehen werden darf.

Dafür, daß schon normalerweise ein Körper den Organis-

mus passiert, welcher beträchtliche, nekrotisierende Eigenschaften auf die Cutis von Meerschweinchen äußert, sprechen die Versuche Uhlenhuths, der nach Injektion von normalen Tierseren an der Injektionsstelle Infiltrate und Nekrosen beobachten konnte. Ich konnte in zahlreichen Versuchen diese Angaben Uhlenhuths bestätigen, die im übrigen für die Beurteilung meiner in den früheren Kapiteln mitgeteilten Versuche ganz belanglos sind[1]. Der Vollständigkeit wegen will ich noch anführen, daß ich, um mich vor groben Versuchsfehlern zu schützen, eine ganze Reihe bekannter Stoffwechselprodukte auf ihre biologische Wirkung prüfte, und diese Körper zum Teil unwirksam, zum Teil von wesentlich anderer Wirkung fand.

Angesichts dieser verwickelten und einer endgültigen Lösung nur auf weiten Umwegen zugänglichen Fragen muß ich hier eines strikten Urteiles mich enthalten.

Eines muß ich aber heute schon hervorheben: Sollten weitere Untersuchungen ergeben, daß tatsächlich das „Normalgift", mit dem „Verbrennungsgift" identisch und kein Kunstprodukt ist, so entstünde die Frage: handelt es sich bei der Verbrennung um Überproduktion dieses normalerweise nur in Spuren im Organismus kreisenden Giftes, oder aber nur um seine Retention.

Diese Frage, die ein neues Aufrollen der alten Retentionstheorie freilich in verändertem Sinne (Retention durch die Nieren, nicht durch die Haut) in sich schließen würde, kann aber auf Grund Wertheims und meiner Beobachtungen als entschieden betrachtet werden: die Wertheimschen Versuche haben ja gezeigt, daß die Exzision einer Hautfläche gut vertragen wird, die an Größe jener verbrannten entspricht, die unfehlbar den Tod zur Folge hat, und daß andererseits eine rasch nach der Verbrennung ausgeführte Exzision des verbrannten Bezirkes lebensrettend wirkt (vergl. auch die darauf Bezug nehmenden Versuche Ajellos und Parascandolos). Es ist demnach schon daraus im Zusammenhang mit den von

[1] Anm. bei der Korrektur: Diese Befunde wurden mittlerweile von mir einer eingehenden Kontrolle unterzogen (Wiener klin. Wochenschr. 1905). Die dabei erhaltenen Resultate bestätigen die hier ausgesprochene Ansicht.

mir in Harn und Serum beobachteten Giftmengen und in Würdigung des Verlaufes der Giftkurven mit Sicherheit eine Überproduktion anzunehmen.

Andererseits darf ich aber auch, auf eben diese Kurven gestützt, neben der Überproduktion einer terminalen Retention des Giftes nicht durch die verbrannte Haut, wohl aber durch die infolge der Giftwirkung geschädigten Nieren das Wort reden.

Es wäre demnach ceteris paribus die Prognose quoad vitam um so günstiger, je leistungsfähiger und widerstandskräftiger die Nieren in einem bestimmten Falle angetroffen oder erhalten werden können. Andererseits läßt sich unter der oben angeführten Voraussetzung leicht ableiten, welche neue Gesichtspunkte sich für die Pathogenese der Uraemie gewinnen ließen!

## VII. Untersuchungen über den Entstehungsort des Giftes.

Über diese Frage findet man weitgehende Differenzen zwischen den Autoren. Der Versuche Ajellos und Parascandolos und ihrer Schlußfolgerungen habe ich schon Erwähnung getan. Im Hinblick auf folgende Überlegungen aber erscheinen mir diese nicht beweiskräftig.

1. Die Autoren hatten es niemals mit einem unveränderten Giftkörper zu tun und kannten seine Wirkung im biologischen Experimente nur unvollkommen.

2. Aus gewissen, wenn auch weitgehenden chemischen Analogien unreiner Körper und der Tatsache ihrer Giftwirkung allein auf ihre Identität zu schließen, erscheint mir um so weniger zulässig, als beide Körper unter wesentlich verschiedenen Versuchsbedingungen gewonnen wurden.

Den auf dieser mindestens unbewiesenen Annahme basierenden Schlüssen der Verfasser, es entstände das Verbrennungsgift allein durch die Hitzewirkung am Orte der Verbrennung und ohne jedes Zutun des lebenden Organismus, widersprechen ferner die Resultate Lustgartens und Spieglers, die niemals aus dem Verbrennungsorte selbst giftige Produkte erhielten.

In relativ einwandfreier Weise scheint Weidenfeld diese Frage erledigt zu haben. Er konnte nachweisen, daß rasch

aufgekochte Haut und Muskulatur, lebenden Tieren in die Bauchhöhle gebracht, diese um so rascher töteten, je größer die Menge des Materiales war, daß aber andererseits die Einführung nichterhitzter Haut unschädlich war. Freilich muß schon von vornherein gegen diese Versuche dasselbe Bedenken erhoben werden, wie gegen diejenigen Ajellos und Parascandolos. Die Weidenfeldschen Versuche bestünden also wesentlich in dem Nachweise, daß gekochte Haut giftig wirkt: darüber lehren sie uns aber nichts, ob diese Wirkung auf einen dem „Verbrennungsgifte" identischen Körper zurückzuführen sei. Diese Bedenken gelten hier in viel höherem Maße, da der Verfasser nicht einmal den Versuch gemacht hat, das Gift zu gewinnen.

Von den Resultaten, die Reiss durch Erhitzen von Serumalbumin und Einleiten der Verbrennungsgase in Kochsalzlösung erhielt, können wir nach allem Vorhergehenden füglich absehen.

Viel wichtiger als alle diese Angaben erscheint mir aber im Hinblick auf die Giftbefunde die zuerst von Wertheim gemachte Erfahrung, daß eine Exzision verbrannter Hautpartien dann lebensrettend wirke, wenn sie rasch nach der Verbrennung vorgenommen werde. Diese Tatsache beweist ganz klar, daß der Verbrennungsort Anlaß zu Giftbildung gibt und daß seine Produkte, mögen sie nun von vornherein giftig oder ungiftig sein, kurze Zeit nach der Verletzung schon in solcher Menge im Kreislaufe zirkulieren, daß diese allein den letalen Verlauf bewirken können.

Demgegenüber waren nur zwei Möglichkeiten gegeben:

1. Das Verbrennungsgift bildet sich tatsächlich, wie Ajello und Parascandolo bezw. Weidenfeld annehmen, am Orte der Verbrennung allein durch die Hitzeeinwirkung. Oder mit anderen Worten: die von der Hitze getroffenen Eiweißkörper werden durch diese selbst und allein durch sie bis zur Bildung des giftigen Prinzipes abgebaut. Es würde also ein fertiges giftiges Produkt unverändert resorbiert. Oder

2. Es kommt durch die Hitzeeinwirkung zunächst nur zu einer Nekrose des lebenden Zellprotoplasmas und damit zu einer Veränderung des Eiweißmoleküls, das nun an und für

sich noch nicht giftig wirkt. Erst der sicherlich auch durch das veränderte Ausgangsmaterial beeinflußte Abbau jenes nekrotisierten Eiweißes führt zur Bildung jener giftigen Zwischen- oder Endprodukte, die wir dann in Serum und Harn in die Erscheinung treten sehen. Dieser Ansicht neigt sich auf Grund seiner negativen Resultate am Verbrennungsorte selbst Spiegler zu.[1])

Sollte die erste Annahme zu Recht bestehen, so müßten folgende Postulate aufgestellt werden:

1. Es müssen sich sofort nach der Verbrennung am Ort der Hitzeeinwirkung quantitativ jene Giftmengen wiederfinden, die während des Krankheitsverlaufes zur Beobachtung kommen, und es muß sich die Identität beider exakt beweisen lassen. Als nicht beweiskräftig wären alle Untersuchungen anzusehen, die längere Zeit nach der Verbrennung am Verbrennungsherde vorgenommen werden. Denn es könnte ein negativer Ausfall dadurch bedingt sein, daß in der Zwischenzeit der größte Teil des wirklich nur durch die Hitzeeinwirkung gebildeten Giftes resorbiert wurde, dieses also an seinem Entstehungsorte nicht mehr nachweisbar wäre. Ebensowenig dürfte aber nach dieser Zeit auch ein positiver Ausfall der Untersuchung als entscheidend angesehen werden, da ja auch am Verbrennungsorte in der Zwischenzeit eine Abspaltung giftiger Produkte aus ursprünglich ungiftigen nicht auszuschließen wäre.

2. Aus einer toten Hautpartie oder aus Organen, die in ihrer Ausdehnung oder in ihrem Gewichte jenen entsprechen, deren Verbrühung beim lebenden Tiere mit Sicherheit den Tod zur Folge hat, müssen sich mindestens ebenso große Mengen eines völlig zu identifizierenden Giftes durch Erhitzen gewinnen lassen, als nach der Verbrennung im lebenden Tiere nachweisbar werden. Dabei darf aber die Erhitzung nicht — wie Ajello und Parascandolo es getan haben — in einem solchen Ausmaße und auf eine Art und Weise geschehen,

[1]) Anm. bei der Korrektur: Es kann übrigens auch die Möglichkeit nicht von der Hand gewiesen werden, daß das sog. „Verbrennungsgift“ nichts Anderes darstellt als ein pathologisches Sekretionsprodukt der durch die Hitze zwar geschädigten, nicht aber nekrotisierten, tiefer gelegenen Zellen des Verbrennungsherdes.

daß es dabei zur Bildung von störenden Produkten kommt, wie sie ja bei der trockenen Destillation aller organischen Verbindungen entstehen. Da eine kurzdauernde (30—50″) Verbrühung mit siedendem Wasser das Erscheinen des Giftes im Organismus und dadurch den Tod des Tieres zur Folge hat, so mußte durch eine völlig analoge Versuchsanordnung — die Richtigkeit der Hypothese vorausgesetzt, die Veranlassung zur Bildung einer quantitativ und qualitativ völlig übereinstimmenden Giftmenge kommen.

Soll nun die zweite der oben angeführten Annahmen Gültigkeit erlangen können, so darf im Gegensatze zu den positiven Giftbefunden im Organismus sowohl am Verbrennungsorte sofort nach der Hitzeeinwirkung, wie auch in Eiweißmengen, welche innerhalb der oben angedeuteten Grenzen erhitzt werden, kein Gift oder wenigstens kein identisches Gift sich nachweisen lassen.

Man sieht schon aus diesen Überlegungen, wie wenig die von Weidenfeld angewendete Versuchsanordnung geeignet erscheint, Licht in diese Verhältnisse zu bringen. Denn auf diesem Wege war a priori keine der oben erwähnten Möglichkeiten auszuschließen, da die von dem Verfasser angegebene Giftwirkung aufgekochter Haut ebensogut auf die Resorption eines präformierten Giftes, wie auch auf die Bildung einer durch den Abbau aus ursprünglich ungiftigem Material entstehenden Substanz sich zurückführen ließ. Ich habe zur Klärung dieser Verhältnisse zunächst folgende Versuche gemacht:

In drei gesonderten Versuchen wurden die verbrühten Hautstellen von drei sofort nach dem Eingriff eingegangenen Hasen, jedesmal in einem Flächenausmaß von 250—400 qcm mit dem darunterliegenden subcutanen Fettgewebe, aber ohne die intakte Muskulatur, zerkleinert und in der gewohnten Weise weiter behandelt. Der Gesamtrückstand, auf Mäuse verimpft hatte keinerlei giftige Wirkung.

In vier Versuchen wurde ferner jedesmal 400—2000 g Pferdefleisch fein gemahlen, mit Wasser zu einem dicken Brei angerührt und dieser unter beständigem Umrühren entweder nur bis zur Coagulation des Eiweißes oder aber (in zwei Fällen) über diese hinaus noch 3—5 Minuten auf dem kochenden Wasserbade erwärmt.

Nach dem Abkühlen wurde die Masse mit der Brühe selbst bei Zimmertemperatur noch 1—3 $^{h}$ extrahiert und dann wie gewöhnlich weiter behandelt. Sowohl die ursprüngliche wässerige Brühe, wie auch der endliche Rückstand vermochte keinerlei Giftwirkung auszuüben.

In zwei Versuchen wurden 120 bezw. 180 qcm menschlicher Leichenhaut denselben Versuchsbedingungen ausgesetzt. Das Resultat war ebenfalls vollständig negativ.

Ich möchte hier den Unterschied ausdrücklich hervorheben, der sich bei Vergleichung dieser negativen Resultate nach Erhitzung und der positiven Befunde ohne diesen Eingriff ergab.

Es konnte also weder aus dem Verbrennungsorte gleich nach der Hitzeeinwirkung noch auch aus Eiweißkörpern, die bis zur Coagulation und etwas über diese hinaus in wässeriger Aufschwemmung erwärmt wurden, ein Gift gewonnen werden. Aus diesen Versuchsergebnissen ließ sich aber auf die Weidenfeldschen Versuche nur insoweit ein Schluß ziehen, als danach die Giftwirkung der von ihm eingebrachten Haut nicht mehr auf alleinige Resorption einer präformierten Giftsubstanz bezogen werden konnte.

Über die zweite Möglichkeit, daß es durch resorptive Abspaltung ursprünglich ungiftiger Produkte zur Bildung und Resorption eines Giftes und damit zum Tode der Tiere kommen könne, darüber durfte ich mir noch kein Urteil erlauben. Bestanden aber diese Versuche und die auf ihnen basierenden Schlußfolgerungen des Autors zu Recht, so mußte ich auf Grund neugewonnener, an verbrannten Tieren gemachter Erfahrungen folgende Forderungen aufstellen:

Ist der Tod nach Einbringung gekochter Hautstücke wirklich mit dem primären Verbrennungstode identisch, so muß er nicht nur unter denselben Allgemeinsymptomen eintreten, sondern auch im Harn und Serum der operierten Tiere ebenso wie bei den verbrannten das Gift erscheinen und direkt biologisch sich nachweisen lassen. Ferner stand, wenn auch nur mit Wahrscheinlichkeit zu erwarten, daß die aufgekochte Haut als Giftquelle, wenigstens nach ihrer Einbringung in die Bauchhöhle gewisse Giftmengen liefere, die sie vor ihrer Beeinflussung durch den lebenden Organismus aufzuweisen nicht vermocht hatte.

Es durfte mir also bei der Nachprüfung der Weidenfeldschen Versuche nicht genügen, bei dem Tod nach Einbringung aufgekochter Hautstückchen eine Peritonitis auszu-

schließen, sondern ich mußte die einzelnen Harn- und Serumfraktionen der operierten Tiere ganz analog, wie ich dies an Verbrannten getan, auf ihre Giftigkeit prüfen und endlich auch nach dem Tode der Tiere die eingebrachte Haut untersuchen.

Weidenfeld ging bei seinen Versuchen so vor, daß er noch lebenswarm Meerschweinchen oder Kaninchen die rasierte und desinfizierte Haut abzog, sie zerkleinerte, „rasch" aufkochte oder in kochendes Wasser warf, wobei die Hitzeeinwirkung „sehr kurz" währte. Die zerkleinerten Hautstückchen wurden nun in die Bauchhöhle der Versuchstiere gebracht. Diese starben, wenn die Größe der eingebrachten Haut eine gewisse untere Grenze überstiegen hatte.

Ich konnte mich zunächst in 8 Versuchen an Meerschweinchen überzeugen, daß rasch aufgekochte und unaufgekochte Tierhaut, auch wenn ich unter allen möglichen Kautelen zu Werke ging, keineswegs so leicht steril zu gewinnen und einzubringen sei. Ich kam insofern zu keinen einwandsfreien Versuchsergebnissen, als die Tiere wohl rasch zugrunde gingen, der Inhalt ihrer Bauchhöhle aber nach dem Tode keineswegs steril befunden wurde, wenn auch die Erscheinungen einer Peritonitis in einzelnen Fällen geringfügige waren. Sie bestanden meist nur im Vorhandensein eines serös-hämorrhagischen Exsudates und einzelnen Verklebungen der Darmschlingen mit den Hautstückchen. Ich muß übrigens hier bemerken, daß mir manche jener Weidenfeldschen Versuche nicht einwandsfrei erscheinen, denen der Verfasser Beweiskraft beimißt. So z. B. jener Versuch V, in dem die Bauchhöhle nicht steril befunden wurde und der Verfasser annimmt, die Bakterien seien „sicherlich" vom Darme eingewandert, da das Tier 12$^{h}$ vor der Sektion gelegen hatte. — Ich führte den ungünstigen Verlauf meiner Versuche auf die zahllosen Haarbälge einer stark behaarten Tierhaut zurück, die auch nach exaktester Reinigung noch pathogene Keime enthalten konnten. Ihre Vernichtung durch kurzdauerndes Erhitzen (Coagulation) konnte auch nicht gesichert erscheinen.

Ich hoffte mit menschlicher Haut und an Kaninchen zu besseren Resultaten zu kommen:

Von einem Kadaver, der noch lebenswarm dem Institute eingeliefert wurde, wird nach gründlicher Desinfektion mit Lysol, Seife, Äther usw. 495 qcm = 60 g Haut ohne Fettgewebe mit sterilen Instrumenten sorgsam abpräpariert, möglichst rasch in sterilen Gefäßen zerkleinert, in siedendes Wasser geworfen, 50 Sekunden der Hitze ausgesetzt und dann auf Eis rasch zur Abkühlung gebracht. Diese Haut wird nun einem Hasen von 1800 g durch eine Laparotomiewunde intraperitoneal eingebracht, die Wunde exakt vernäht und verbunden, der Penis des Tieres behufs quantitativer Harngewinnung abgeklemmt. Das Tier erholt sich rasch aus der Narkose und wird nach 4½ Tagen durch Verbluten getötet, da es innerhalb dieser Zeit keinerlei Erkrankungssymptome gezeigt hatte. Der Harn

dieses Tieres wurde in 10 verschiedenen Fraktionen an Mäusen und Meerschweinchen geprüft, ohne auf eines dieser Tiere in irgend einer Weise eine Giftwirkung zu äußern. Nach Tötung des Tieres wurde die Haut aus der Bauchhöhle (94 g; Gewichtszunahme durch weitere Quellung) gesammelt und chemisch untersucht. Der Gesamtrückstand, auf eine Maus überimpft, vermochte keinerlei Krankheitssymptome hervorzubringen.

Man beachte die quantitativen Verhältnisse dieses Versuches und die Angabe Weidenfelds, daß die Raschheit des Todeseintrittes in bestimmtem Zusammenhang mit der Größe (bezw. dem Gewichte) der eingebrachten Haut stehe!

So tötete im Versuche I (Weidenfeld, a. a. O. S. 344 Abschnitt D):

150 qcm Haut = 15 g einen Hasen von 700 g in $30^h$; oder
0,21 „ „ = 0,02 g 1 g Kaninchen „ $30^h$;

im Versuche II:

230 qcm Haut = 34 g einen Hasen von 800 g in $17^h$; oder
0,3 „ „ = 0,042 g 1 g Kaninchen „ $17^h$;

im Versuche III:

tötete 300 qcm Haut = 25 g einen Hasen von 1400 g gar nicht, oder
0,21 „ „ = 0,02 g 1 g Kaninchen nicht.

In meinem Versuche liegen die Verhältnisse so:

495 qcm Haut = 60 g vermochten 1800 g Kaninchen nicht zu töten
oder 0,27 „ „ = 0,033 g „ 1 g „ „ „ „ .

Es zeigten sich dabei auch keinerlei Erkrankungssymptome.

Den ersten Weidenfeldschen Versuch auf mein Tier umgerechnet, übersteigt mein Versuch diesen relativ um 117 qcm Haut = 24 g!

Mein Tier hätte also unbedingt vor der 30. Stunde nach der Operation tot sein müssen.

Drei weitere Versuche an Meerschweinchen, von denen 2 je 25 g gekochter Menschenhaut, einem ungekochte Menschenhaut intraperitoneal eingeführt wurde, verliefen negativ, indem die Tiere 8—10 Tage am Leben blieben und dann getötet wurden.

Gegen diese Versuche hätte freilich eingewendet werden können, daß nicht artgleiche Haut wie in den Weidenfeldschen eingebracht wurde. Es mußte die allerdings etwas weit hergeholte Möglichkeit zugegeben werden, daß aus artfremdem Eiweiß eine Abspaltung des Giftes unmöglich wäre.

Immerhin konnte aber schon aus diesen Versuchen geschlossen werden:

1. daß kein präformiertes Gift in aufgekochter Haut vorhanden ist;

2. daß artfremde aufgekochte Haut intraperitoneal lediglich als Fremdkörper wirke und als solcher gut vertragen werde.

Ein völlig eindeutiges Resultat liefern aber folgende Versuche:

Hase, 700 g, erhält am 24./6. 2h p. m. 300 ccm rasch aufgekochter von einem sterbenden Kaninchen gewonnener Haut im Gewichte von 17 g eingebracht.

Es wirkten also in diesem Versuche:

300 qcm Hasenhaut = 27 g auf 700 g Kaninchen; oder
6,43 „ „ = 0,04 g „ 1 g.

Nach Weidenfeld töten aber 150 qcm = 15 g 700 g Kaninchen in 30h und 230 qcm = 34 g 800 g Kaninchen in 17h.

Der Eintritt des Todes mußte also bei meinem Versuche vor der 17h erfolgen. Das Tierchen blieb (mit abgeklemmtem Penis!) 48h am Leben, während welcher Zeit sein Gesamtharn in 4 Proben mit vollständig negativem Resultat biologisch geprüft wurde. Die Sektion zeigte zahlreiche Hautstückchen an Darmschlingen adhärent, ein seröses Exsudat in der Bauchhöhle mit positivem bakteriologischem Befunde. Die eingebrachte Haut erwies sich bei der nachfolgenden chemischen Untersuchung als ungiftig.

In einem zweiten Fall brachte ich einem Hasen von 1700 g 795 qcm = 74 g gekochter Hasenhaut ein. Auch in diesem Falle hätte nach den Weidenfeldschen Angaben der Tod unter Symptomen des Verbrennungstodes vor der 17.h eintreten sollen. Das Tier starb nach 2½ Tagen an Peritonitis, ohne daß in seinem Harn oder in der eingebrachten Haut Gift hätte nachgewiesen werden können.

Diese Versuche beweisen zur Genüge:

1. daß die Angaben Weidenfelds über den Zusammenhang zwischen der Größe der eingebrachten gekochten Haut und der Schnelligkeit des nun folgenden Todeseintrittes nicht zu Recht bestehen;

2. daß nach Einbringung aufgekochter Haut auch in doppelt so großem Ausmaß als dem von Weidenfeld geforderten weder im Harn noch in der Haut selbst irgend eine dem Verbrennungsgift ähnliche Substanz zu beobachten ist;

3. daß der Tod nach Einbringung aufgekochter Haut mit dem Verbrennungstode nichts zu tun hat.

Aus all diesen oben angeführten Versuchen kam ich nicht zu der Überzeugung, daß sich das Verbrennungsgift am Orte der Hitzeeinwirkung und durch diese allein bilde. Ich sehe mich vielmehr zu der Annahme gezwungen, es werde zunächst durch die Hitzeeinwirkung das Eiweißmolekül soweit verändert,

daß unter Aufnahme dieser ursprünglich ungiftigen Substanz das giftige Produkt aus diesen sich abspalte.

## VIII. Versuche und Bemerkungen zur Pathogenese der Organveränderungen.

### A. Zur Entstehung der Blutveränderungen.

Ich habe schon früher der Versuche Dieterichs[45] Erwähnung getan, durch die er nach seinen Angaben nachweisen konnte, daß das Serum verbrannter Tiere für homologe und heterologe Erythrocyten hämolytische und agglutinierende Eigenschaften gewänne. Diese Eigenschaft sei am stärksten ausgeprägt während der ersten Stunden nach der Verbrennung. Seine Versuchstechnik war folgende:

Die Versuchstiere — Meerschweinchen und Kaninchen — wurden durch 12 Sekunden zu zwei Dritteln ihrer Körperoberfläche mit 90° Wasser verbrüht und ihnen während der ersten und fünfzigsten Stunde nach dem Eingriffe Blut entnommen. Das im Eiskasten sich absetzende Serum war immer rosenrot gefärbt.

Die Blutkörperchen, die der Autor zu seinen Versuchen verwendete, wurden artgleichen Tieren entnommen, vier- und fünfmal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und aus ihnen dann eine 4—5 p. c. Emulsion hergestellt. In kleinen Eprouvetten wurden dann folgende Versuchsbedingungen geschaffen:

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Eprouv. Nr. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 5 p. c. E. gtt. | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 0 |
| Serum gtt. . | 1 | 2 | 4 | 6 | 0 | 6 |

Mit Kochsalzlösung auf das gleiche Niveau!

Nach energischem Durchschütteln kamen die Proben auf $2^h$ in den Thermostaten (37,5° C.) und wurden nach nochmaligem Durchschütteln in den Eiskasten gestellt. Nach $24^h$ wurde dann die verschiedene Färbungsintensität der über den ungelösten Blutkörperchen befindlichen klaren Flüssigkeit in den verschiedenen Röhrchen verglichen. Da Dieterichs, wie oben erwähnt, immer eine Rotfärbung des zu untersuchenden Serum beobachten konnte, so diente Eprouvette 6 als Kontrolle für die richtige Beurteilung der eingetretenen Hämolyse. Außerdem wurde im hängenden Tropfen mikroskopisch die agglutinierende Kraft der Seren auf die Blutkörperchen untersucht.

Es zeigte sich nun bei seinen Versuchen, daß in den Eprouvetten 1—4 in steigendem Maße eine intensivere Rotfärbung der über den Erythrocyten stehenden Flüssigkeiten zu beobachten war, als in dem Kontrollröhrchen 6, während 5 immer farblos blieb. Eine vollständige Hämolyse der zugesetzten Blutkörperchen konnte niemals beobachtet werden.

Ich habe schon oben betont, daß ich in den ersten Stunden nach der Verbrühung regelmäßig hämoglobinhaltiges und atoxisches Serum fand, während es sich nach der 24.h gewöhnlich wieder klar und farblos absetzte und erst im weiteren Verlaufe giftige Eigenschaften zeigte. Es schien also schon nach diesen Beobachtungen unwahrscheinlich, daß die keineswegs deutlich ausgesprochenen hämolytischen Eigenschaften, von denen Dieterichs berichtet, in Zusammenhang mit dem beobachteten Gifte stünden.

Dagegen konnte aus diesen Tatsachen nicht der Schluß gezogen werden, ob nicht doch in den ersten Stunden infolge der Wirkung eines mit dem später in die Erscheinung tretenden Gifte in keinen Beziehungen stehenden Lysines die Blutveränderungen erzeugt würden.

Über die hämolytischen Eigenschaften der Seren verbrannter Tiere habe ich nun folgende Versuche angestellt:

Die Technik derselben war in allen Einzelheiten mit jener Dieterichs kongruent. Es kam eine annähernd 5 p. c. Emulsion gewaschener homologer Erythrocyten in Anwendung, die wechselseitigen quantitativen Verhältnisse waren die oben angeführten. Brutschrank und Eiskasten kamen während derselben Zeiträume in Anwendung. Es wurde nach 2, 4, 8, 12 und 24h abgelesen.

Das Ergebnis war das folgende (s. die Tabellen auf S. 422).

Es geht aus diesen Tabellen hervor, daß deutlich wahrnehmbare und als solche sicher zu diagnostizierende Hämolyse und Agglutination bei meinen Versuchen niemals beobachtet werden konnte, wenn auch in einzelnen Fällen — und zwar gerade in denen, wo es sich um ein atoxisches Serum handelte — eine etwas stärkere Rotfärbung gegenüber den Kontrollröhrchen zu bemerken war. Doch war diese Erscheinung nur so undeutlich ausgesprochen, daß ich mich zu positiven Schlüssen nicht berechtigt halten durfte.

Es wurden ferner noch folgende Gift enthaltende Flüssigkeiten, die alle stark nekrotisierende Eigenschaften aufwiesen, in derselben Weise untersucht:

1. Ein sehr giftigwirkender Verbrennungsharn vom Kaninchen und drei ebensolche von Meerschweinchen. Resultat vollständig negativ. (Kontrollen mit Normalharnen.)

2. Das chemisch gewonnene Gift 46,47 und zwar in Versuch a: in unverändertem Zustande mit starker Lokalwirkung auf die Haut von Meerschweinchen; in Versuch b: nachdem durch Erwärmen die nekrotisierenden Eigenschaften zerstört waren.

In beiden Fällen war das Ergebnis völlig negativ.

Aus diesen Versuchsreihen glaube ich folgende Schlüsse ziehen zu dürfen:

1. Die innerhalb der ersten Stunden nach der Verbrennung von Dieterichs beschriebenen geringen hämolytischen und agglutinierenden Eigenschaften des Serums für artgleiche Erythrocyten erwiesen sich in meinen Versuchen nicht so deutlich nachweisbar, als daß daraus irgend welche Schlüsse in positivem Sinne gezogen werden dürfen. Die Versuche Dieterichs berechtigen ihn, ganz abgesehen von ihrer geringen Zahl und ihrem zweifelhaften Ausfalle, schon deshalb nicht zu seinen Schlußfolgerungen, da in denselben auch nicht auf die schon normalerweise im Serum vorhandenen Isohämolysine und Isoagglutinine Rücksicht genommen wurde.

1. Seren verbrannter Kaninchen.

| Serum Nr. | Stundenzahl nach der Verbrennung | Makroskopische Eigenschaften | Giftigkeit | Hämol. Eigenschaften | Agglut. Eigenschaften |
|---|---|---|---|---|---|
| normal | — | gelblich | — | — | — |
| 56,1 | 18 | rotgefärbt | — | Spur | — |
| 56,2 | 26 | schwach rotgefärbt | — | — | — |
| 56,3 | 40 | farblos | + | — | — |
| 57 | 4 | stark rotgefärbt | — | Spur | — |
| 59 | 24 | eben noch rotgefärbt | — | — | — |
| 60 | 46 | farblos | + | — | — |
| 61 | 42 | farblos | + | — | — |

2. Seren verbrannter Meerschweinchen.

| Serum Nr. | Stundenzahl nach der Verbrennung | Makroskopische Eigenschaften | Giftigkeit | Hämol. Eigenschaften | Agglut. Eigenschaften |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1½ | stark rotgefärbt | — | — | — |
| 2 | 1 | „ „ | — | — | — |
| 3 | 3 | „ „ | — | — | — |
| 4 | 7 | „ „ | — | — | — |

2. Den eindeutigen Giftbefunden in Harn und Serum und der vielfach erhobenen Beobachtung gegenüber, daß verbrannte Tiere die nach Verbrennung auftretende kurze Periode der Hämoglobinämie und Methämoglobinurie um beträchtliche Zeit überleben, diesen Tatsachen gegenüber erscheint mir auch die Annahme Dieterichs als unbewiesen, daß der Tod nach ausgedehnten Hautverbrennungen aufzufassen sei als die Folge dieser Blutveränderungen.

3. Ferner ergibt sich aus den hier mitgeteilten Versuchen die Verneinung der oben aufgeworfenen Frage nach einer hämolytischen und agglutinierenden Giftgruppe.

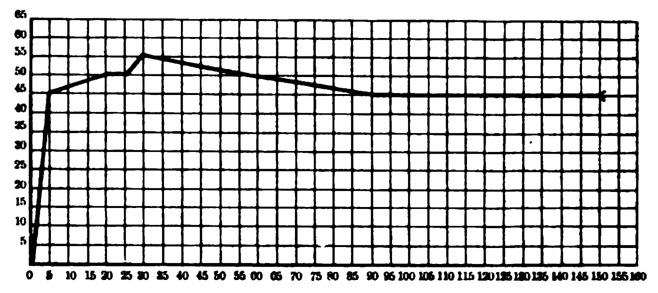
Wenn nun auch durch diese Versuche die Erklärungsmöglichkeit der in Rede stehenden Veränderungen aus der Wirkung eines Lysines von der Hand gewiesen werden mußte, so waren sie damit noch keineswegs in ihren Entstehungsursachen klargelegt.

Da ich nun in zahlreichen Fällen beobachtet hatte, daß die Hämoglobinämie und Methämoglobinurie, also der Ausdruck der Blutschädigung, ganz besonders in den ersten Stunden nach dem Eingriffe in die Erscheinung trat, dann aber aus dem klinischen Bilde verschwindet, da ich andrerseits die Wirkung eines Lysines aus den oben angeführten Gründen von der Hand weisen mußte, so war die Frage naheliegend, ob diese Schädigung der Erythrocyten nicht durch die Hitzewirkung allein erklärt werden könnte.

Sollte ich diesem Gedanken mit einiger Begründung experimentell folgen, so mußte ich als erste Voraussetzung fordern, daß sofort nach der Verbrühung die Zerstörung der Blutkörperchen sich zeige. Um diese Frage klarzustellen, unternahm ich verschiedene Versuche an Meerschweinchen und Kaninchen, für welche der folgende ein Beispiel sein möge:

Einem Meerschweinchen, 450 g, wird in tiefer Narkose die Carotis freigelegt, nach Absperrung des Gefäßes dieses durchtrennt und etwa 1 ccm Blut in ein kleines, schiefgestelltes Eprouvettchen entleert. Dann wird das Tier in ausgiebiger Weise zu zwei Dritteln seiner Körperoberfläche verbrüht und ihm während der Verbrühung und 4, 15, 20, 25, 60 bis 150 Minuten nach dem Eingriffe Blut in derselben Weise ent-

nommen. Die noch vor Gerinnung des Blutes schiefgestellten Eprouvetten kamen in den Eiskasten. Sofort nach Auspressung des Serums, welches sich an dem schiefen Blutkuchen schön absetzte, ohne daß ich genötigt gewesen wäre, durch Ablösen des geronnenen Blutes nachzuhelfen und so durch rein mechanische Momente Fehlerquellen zu schaffen, wird das Serum mit aufwärtsgekrümmten Kapillarpipetten vorsichtig abgesaugt. Sein beträchtlicher Hämoglobingehalt wurde in folgender Weise geprüft. 0,1 ccm Serum werden mit 1,0 qcm phys. Kochsalzlösung in der einen Kammer des Hämometers von Fleischl verdünnt und die Färbungsintensität dieser Flüssigkeit nach der Skala des Keiles abgelesen. Die Anwendung der sonst üblichen Kapillare mußte aus dem Grunde unterbleiben, weil damit nur zu geringe Färbungsgrade erzielt werden konnten, als daß




Kurve 7.

Hämoglobingehalt im Serum von verbrühten Meerschweinchen. Die Testlösung wurde hergestellt aus 0,1 des zu prüfenden Serum + 1,0 phys. Kochsalzlösung. Einheit der Abscisse: 1 Minute nach der Verbrühung. Einheit der Ordinate: 1° der Hämometerskala nach Fleischl.

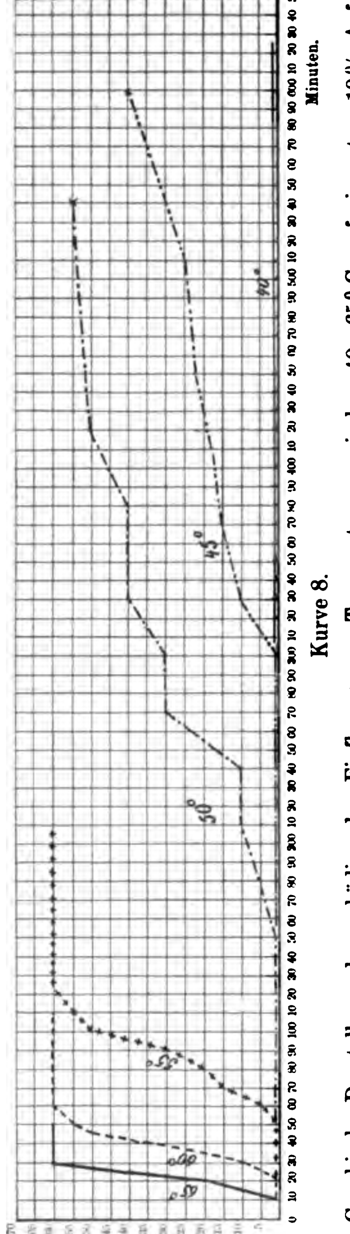
man sie mit der Färbung des Keiles in Einklang hätte bringen können. Das Ergebnis dieses Versuches illustriert Kurve 7, in welcher als Einheit auf der Ordinate die abgelesenen Fleischelgrade, als Einheit auf der Abscisse die nach der Verbrennung verflossene Zeit in Minuten aufgetragen wurden.

Aus dieser Kurve geht hervor, daß schon 5 Minuten nach dem Eingriffe eine beträchtliche Hämoglobinämie (= 45° Fleischl) besteht, während die Färbung des kontrollierten normalen Serum vor dem Versuche nach Fleischl überhaupt nicht bestimmt werden konnte und in einem reinen, schönen Gelb bestand.

Dieser und ähnliche Versuche am Kaninchen bestätigten also die Vermutung, daß sofort nach der Hitzeeinwirkung die Schädigung der Erythrocyten

in einem intensiven Hämoglobingehalte des Serum sich dokumentiere.

Da somit die Möglichkeit gegeben war, die Hämoglobinämie aus der Hitzeeinwirkung allein erklären zu können, so ging ich daran, den schädigenden Einfluß zu studieren, welchen höhere Temperaturen auf die roten Blutkörperchen ausübten. Ich bediente mich dabei folgender Versuchsanordnung:




Kurve 8.

Graphische Darstellung des schädigenden Einflusses von Temperaturen zwischen 40—65° C. auf eine etwa 10% Aufschwemmung von gewaschenen Kaninchen Erythrocyten in 0,86% NaCl-Lösung. Testlösung wurde hergestellt aus 0,1 der zu prüfenden Flüssigkeit + 1,0 phys. NaCl-Lösung. Einheit der Abscisse: 1 Minute der Hitzeeinwirkung. Einheit der Ordinate: 1° der Fleischlskala. (Der Versuch wurde abgebrochen im Augenblicke der Koagulation.)

Aus dem durch Schütteln mit Glasperlen defibrinierten Blute eines Kaninchens werden die Erythrocyten durch Zentrifugieren ausgeschleudert, dreimal mit 0,86 p. c. Kochsalzlösung gewaschen und dann aus dem Blutkörperchensedimente eine annähernd 10 p. c. Erythrocytenaufschwemmung in 0,86 p. c. Kochsalzlösung gemacht. Diese wird zu je 2 ccm in kleine Eprouvetten abgefüllt und diese dann der unten näher bezeichneten Hitzeeinwirkung im Thermostaten ausgesetzt. Kontrollröhrchen wurden bei Zimmertemperatur und im Eiskasten gehalten. Nach verschieden langen Zeiträumen werden dann die Röhrchen zur raschen Abkühlung auf Eis gestellt, nach dem Erkalten sofort zentrifugiert, bis die Blutkörperchen

vollständig abgeschieden waren. Die überstehende klare Flüssigkeit wurde nun in der Weise auf ihren Hämoglobingehalt geprüft, also auf den Ausdruck der durch die Hitze eingetretenen Blutkörperchenschädigung, daß immer 0,1 und zu Kontrollzwecken auch 0,2 ccm der mehr minder rotgefärbten Flüssigkeit in der Fleischl-Kammer mit 1.0 ccm Kochsalzlösung verdünnt und die Färbungsintensität nach der Skala abgelesen wurde. Die so resultierenden Zahlen wurden dann auf der Ordinate eines Koordinatensystems, die Zeit der Hitzeeinwirkung in Minuten und bei Temperaturen über 70° in Sekunden auf der Abscisse angegeben. So wurde die Wirkung von Temperaturen zwischen 40 und 65° bezw. 70 und 90° geprüft, wozu bemerkt werden muß, daß bei den höheren Hitzegraden immer im Augenblicke der Eiweißkoagulation und der damit verbundenen Farbenänderung der Versuch abgebrochen wurde.

Es ergaben sich dabei die in den Kurven 8 und 9 wiedergegebenen Verhältnisse.

Es läßt sich entnehmen, daß schon durch relativ geringe Hitzegrade eine intensive Schädigung der Erythrocyten bewirkt werden kann, was ja altbekannten Tatsachen entspricht.

Darüber, ob die in diesen Versuchen in Frage kommenden Verhältnisse auch Gültigkeit haben für jene, welche bei der von mir geübten Verbrühung wirklich Platz greifen, darüber möge Kurve 10 Anhaltspunkte geben.

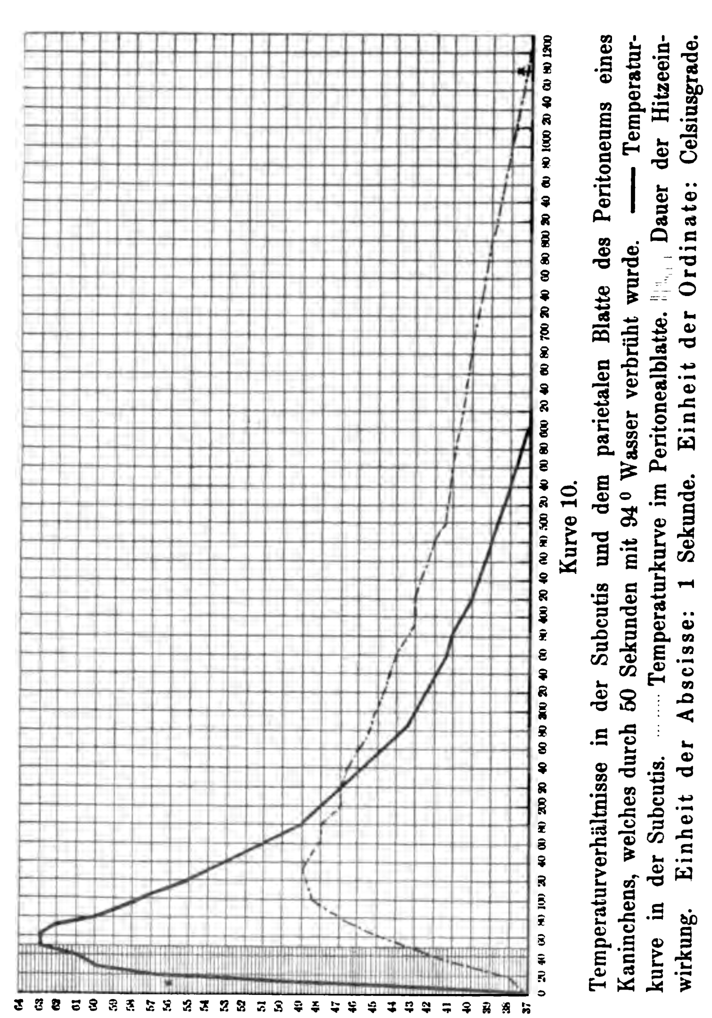
Sie gibt die Temperaturverhältnisse wieder.

Kurve 9.

Graphische Darstellung des schädigenden Einflusses von Temperaturen zwischen 70—90° C auf eine etwa 10% Aufschwemmung von gewaschenen Kaninchen Erythrocyten in 0,86% NaCl-Lösung. Testlösung wie in Kurve 8. Einheit der Abscisse: 1 Sekunde der Hitzeeinwirkung. Einheit der Ordinate: 1° der Hämometerskala nach Fleischl.

welche während einer Verbrühung mit Wasser von 94° während 50 Sekunden in der Subcutis und dem visceralen, die Muskelschicht des Abdomens eines Kaninchens überziehenden Peritonealblatte herrschen. Der Versuch wurde in folgender Weise angestellt:

In die Subcutis und den Peritonealraum eines ausgewachsenen Kaninchens, und zwar direkt innen an die Bauchwand angelegt, werden Thermometer eingeführt, die gesetzten Kontinuitätstrennungen vernäht und hierauf das Tier an diesen geschorenen Stellen in der gewohnten Weise während eines Zeitraumes von 50 Sekunden verbrüht. Während der Hitzeeinwirkung



Kurve 10.

Temperaturverhältnisse in der Subcutis und dem parietalen Blatte des Peritoneums eines Kaninchens, welches durch 50 Sekunden mit 94° Wasser verbrüht wurde. —— Temperaturkurve in der Subcutis. ..... Temperaturkurve im Peritonealblatte. Dauer der Hitzeeinwirkung. Einheit der Abscisse: 1 Sekunde. Einheit der Ordinate: Celsiusgrade.

und bis zur Rückkehr zur Norm werden von 10 zu 10 Sekunden die Thermometergrade abgelesen und auf die Ordinate eines Koordinatensystems als Einheiten aufgetragen, während auf der Abscisse die Sekundenzahl verzeichnet wird.

Es ergibt sich aus diesem Versuche und ähnlichen anderen:

1. In der Subcutis erreicht die Temperatur während der Verbrühung selbst rasch ansteigend ihr Maximum von etwa 63° und kehrt dann allmählich in einem Zeitraume von etwa 10 Minuten zur Norm zurück.

2. Im Peritonealraume kommt, was ja leicht verständlich ist, die Temperatursteigerung erst später zur Geltung. Sie überschreitet 50° nicht und kehrt im Verlaufe von etwa 20 Minuten zur Norm zurück.

3. Demnach werden für die Blutgefäße der Cutis durch die Verbrühung Temperaturextreme zwischen 94° (Temperatur des Wassers) und 75° (Temperatur der Subcutis), für die Gefäße der Bauchwand Temperaturextreme zwischen 63° (Temperatur der Subcutis) und 50° (Temperatur des Peritonaeum), für die oberflächlich gelegenen Peritonealorgane Extreme zwischen 50° und der Norm gesetzt.

4. Aus diesen Tatsachen erhellt zur Genüge, daß wenigstens für die Blutgefäße der Cutis und Subcutis und vielleicht auch für die Gefäße der oberflächlich gelegenen Bauchwandschichten Bedingungen durch eine derartige Verbrühung geschaffen werden, welche für sich allein schon eine intensive Blutschädigung zur Folge haben müssen.

Ich stehe daher nicht an, aus dem negativen Ausfalle aller hämolytischen Versuche, aus dem sofortigen Eintritte der Hämoglobinämie nach der Hitzeeinwirkung, ihrem Verschwinden aber zur Zeit der Giftanreicherung im Serum, und endlich aus den hier zuletzt mitgeteilten Versuchen zu folgern:

daß sich die Blutveränderungen nach ausgedehnten Hautverbrühungen zwanglos und allein auf die durch die Hitze gesetzte Blutschädigung zurückführen lassen.[1])

[1]) Anm. bei der Korrektur. Während der Drucklegung dieser Arbeit

B. Zur Entstehung der Magen-Darmveränderungen.

Während die Magen-Darmveränderungen, wie Weidenfeld neuerdings in seiner klinisch so bedeutsamen Arbeit hervorhebt, beim Menschen nur sehr selten zur Beobachtung kommen, bilden sie, auf was schon Awdakoff hinweist, bei Kaninchen einen häufig wiederkehrenden Befund.

Das in Taf. IX gegebene Bild zeigt ganz eigentümliche, ich glaube bisher ohne Analogie dastehende Veränderungen. Die Theorien, die sich in der Literatur über die Entstehung der Darmgeschwüre vorfinden, bauen sich alle auf sehr gezwungene und unwahrscheinliche Hypothesen auf, die einer objektiven Betrachtung nicht standhalten können. Die Autoren sind, von Catianos überlebten Anschauungen abgesehen, insgesamt geneigt, die Geschwüre ätiologisch auf Blutveränderungen zurückzuführen und zwar auf Bildung von Thromben und Gerinnungen des durch die Hitzeeinwirkung geschädigten Blutes. Dabei scheint es — die Richtigkeit dieser Annahmen zunächst zugestanden — immerhin verwunderlich, warum gerade der Magen und Darm relativ so oft Sitz solcher Veränderungen ist, während sie an anderen Körperstellen fast regelmäßig fehlen. Es scheint verwunderlich, daß die schon ihrer Funktion wegen so reich vascularisierte Darmschleimhaut für solche Gerinnungen disponiere, die doch logischerweise dort zu erwarten wären, wo Endarterien oder überhaupt ungünstigere Strömungsbedingungen für das Blut vorhanden sind.

Diesen Widerspruch fand schon Welti auffällig; er greift daher zu seiner des Tatsächlichen vollkommen entbehrenden Hypothese, daß ganz eigentümliche Wirbelbildungen im Blutstrome der Darmschleimhaut Gerinnung und Thrombosierungen bedingen. Decker[53] meint, daß Kontraktionen der Wandmuskulatur zu Stauungen und diese wieder überhaupt leicht zu Schleimhautblutungen führen. Es war nun bei der dem Abrin und Ricin in mancher Hinsicht verwandten Wirkungsweise des Giftes der Gedanke naheliegend, ob es nicht wie durch den Harn so auch durch den Magendarmkanal ausgeschieden werde und so

kam Burkhart (Archiv f. klin. Chirurgie Bd. 75, Hft. 4) in jüngster Zeit auf Grund unabhängiger Versuche zu völlig kongruenten Resultaten.

dort Gefäßveränderungen mit konsekutiver Ecchymosen- und Geschwürsbildung erzeuge. Diese Art der Ausscheidung wurde bekanntlich von Calmette und Déléarde für das Abrin nachgewiesen, indem sie mit dem Mageninhalt von vergifteten Fröschen, von einem Versuchstier auf ein zweites fortimpfend ganze Reihen von Tieren töten konnten. Ich suchte nun durch eine Reihe von Versuchen dieser Frage näherzutreten.

Der Mageninhalt von verbrannten Kaninchen, meist aus reichlichen Mengen angedauten Grünfutters bestehend, wurde sofort nach seiner Gewinnung ausgepreßt, der Preßsaft mit Sodalösung neutralisiert, nach Tunlichkeit klar filtriert und zur Sterilisierung durch ein Berckefeld-Filter gesaugt. Diese letztgenannte Prozedur ist zwar der schleimigen Beschaffenheit des Filtrates wegen langwierig und verdirbt die Apparate, darf aber der Darmbakterien wegen keineswegs unterlassen werden.

Auf diese Weise wurde in 3 Fällen ein klares, bakterienfreies Filtrat erhalten, das aber, an Mäusen und Meerschweinchen geprüft, als ungiftig sich erwies.

Ebenso und mit demselben Mißerfolge wurde das von einem Hunde Erbrochene untersucht. Dieses negative Ergebnis gestattet aber, wie ich glaube, keineswegs den sicheren Schluß, daß eine Giftausscheidung nicht stattfindet, da die stark sauere bezw. alkalische Reaktion des Untersuchungsmateriales, ferner der Einfluß der Verdauungsfermente und endlich die beträchtliche Verdünnung trotz erfolgter Ausscheidung einen biologischen Nachweis im Tierexperimente vereiteln konnte.

In Anbetracht folgender Umstände glaube ich aber diese Geschwürsbildungen wenn auch nicht als Folge einer Giftausscheidung, so doch als einen Effekt des im Organismus kreisenden Giftes auffassen zu dürfen:

1. Denn es ist die Genesis aus primären Blutveränderungen heraus, namentlich gegenüber der eigentümlichen Lokalisation, von der Hand zu weisen.

2. Auch die Entstehung durch direkte Hitzeeinwirkung erscheint nicht annehmbar. Dagegen sprechen nicht nur meine Kontrollversuche, in denen ich nur die unteren Extremitäten, als auch die Versuche von Welti, der die Ohren von Kaninchen verbrühte, wo also eine direkte Hitzeeinwirkung ausgeschlossen war und es dennoch zur Bildung dieser Geschwüre kam. Dagegen spricht auch die Temperaturkurve für den

Peritonealraum verbrühter Kaninchen, deren ich bei Besprechung der Blutveränderungen Erwähnung getan habe, wenn man außerdem bedenkt, daß ja der Fundus und der größte Teil des Magens unter den Rippenbogen gelegen sind und bei meinen Versuchen überhaupt einer Hitzeeinwirkung nicht ausgesetzt sein konnte und gerade dieser Teil der Lieblingssitz solcher Veränderungen ist.

2. Es konnte bei vielen mit dem Gift getöteten Mäusen und in einigen Fällen auch bei Hasen und Meerschweinchen eine intensive Wirkung des Giftes auf den Darmkanal beobachtet werden (blutige Diarrhöen, Blutungen).

3. Diese Darmveränderungen wurden niemals unmittelbar während der ersten Stunden nach der Verbrennung beobachtet, zu einer Zeit also, wo die an sich geringfügigen Blutveränderungen im Vordergrunde der Erscheinungen stehen. Sie wurden vielmehr regelmäßig erst dann gefunden, wenn seit der Verbrennung eine gewisse Zeit verstrichen war und es, wie die Kurven beweisen, zu einer Anhäufung des giftigen Prinzipes im Organismus gekommen war.

Wie für eine Reihe anderer Organveränderungen, so mag auch hier für den Darm die primäre Gefäßschädigung durch das Gift in Betracht kommen. Diese kombiniert sich aber hier mit der spezifischen, entzündungserregenden Wirkung des Giftes auf den Darmtrakt und den eigentümlichen physiologischen Bedingungen dieses Körperabschnittes, so daß aus diesen 3 Momenten zusammengenommen die Prädilektionsstelle jener Veränderungen zwanglos sich erklärt. Es scheint, wie sich aus den Übergangsformen leicht erkennen läßt, zunächst zur Bildung von Ecchymosen und aus diesen sekundär zur Geschwürbildung zu kommen, wobei der eiweißverdauenden Wirkung der Verdauungsfermente eine große Bedeutung zugesprochen werden muß.

Ebenso wie für die Darmveränderungen möchte ich auch für die Degeneration der Nieren und des Herzmuskels die Wirkung jenes Giftes verantwortlich machen, welches, wie wir gesehen haben, nicht nur bei direkter Einwirkung heftige nekrotisierende Eigenschaften besitzt, sondern auch die Gefäßwände zu schädigen vermag.

Damit soll aber keineswegs gesagt sein, daß für die bei protrahiertem Krankheitsverlaufe auftretenden Pneumonien, Nephritiden usw. nicht auch andere ätiologische Momente bakterieller Natur von wesentlicher Bedeutung sind.

Ich möchte endlich noch folgende, ganz allgemeine Folgerungen aus dem oben Mitgeteilten ziehen:

Der Eintritt des Todes nach ausgedehnten Hautverbrennungen hat eine verschiedene Ätiologie:

Vom primären Verbrennungstode als der Folge einer Vergiftung ganz abzutrennen sind jene Fälle, die innerhalb der ersten Stunden (2—$6^h$) nach der Hitzeeinwirkung zugrunde gehen. Sie sind meiner Ansicht nach, und das in Übereinstimmung mit allen Autoren, zur Kategorie des Shoktodes zu rechnen. Für den letalen Verlauf aller anderen innerhalb der ersten Tage der Verletzung erliegenden Fälle ist wohl in erster Linie eine Intoxikation mit dem besprochenen Gifte verantwortlich zu machen.[1]) Dieser Körper dürfte aller Wahrscheinlichkeit nach ein Abbauprodukt des durch die Hitze veränderten Eiweißmoleküls sein.

Der nach Verbrennungen beobachtete Spättod (nach 14 Tagen bis 3 Wochen) scheint zwar nicht durch das Gift als solches direkt veranlaßt zu sein. Immerhin aber dürfte hier die primäre Gefäßschädigung und die Schwächung des Gesamtorganismus durch das Gift eine Rolle spielen. Dies insofern, als dadurch für zufällig hinzukommende Zwischenursachen (Infektion u. dgl.) der Boden vorbereitet wird.

Ich bin am Schlusse meines Berichtes angekommen und muß es selbst als einen Mangel bezeichnen, daß er nur über Tierversuche zu berichten weiß. Es stand mir aber, wie sehr ich mich auch bemühte, kein klinisches Material zur Verfügung. Es muß demnach weiteren Untersuchungen am Menschen überlassen bleiben, klarzustellen, ob und inwieweit die hier im Tierexperimente erhobenen Befunde auf den Menschen

[1]) Anm. bei der Korrektur: Die Fälle dieser Gruppe dürften aller Wahrscheinlichkeit nach jenen entsprechen, für deren letalen Ausgang Stockis (a. a. O.) seinen „Chock ralenti“ beschuldigt, worauf näher einzugehen ich einer späteren Arbeit vorbehalte.

zu übertragen sind oder welche Korrekturen sie hier erfahren müssen. Gleichzeitig betone ich hier ausdrücklich, daß das meinen Untersuchungen zugrunde liegende Material, namentlich was die Kurven für Harn und Serum anlangt, heute noch zu gering ist, als daß ich daraus allgemeinbindende Schlüsse in quantitativem Sinne mir mit Sicherheit zu ziehen erlauben dürfte. Es muß ebenso wie die unerledigte Frage nach der Haptinnatur Gegenstand weiterer Untersuchungen sein, festzustellen, inwiefern eine auf einem ausgedehnten statistischen Materiale fußende Erfahrung sich mit diesen meinen ersten Beobachtungen deckt.

Endlich gebührt es mir noch, meinem verehrten Chef, Herrn Prof. Kratter, für die vielfache Förderung dieser Arbeit zu danken. Ganz besonders bin ich aber Herrn Prof. Pregl für die zahlreichen Ratschläge zu Dank verpflichtet, mit denen er den Fortgang dieser Untersuchungen unterstützte. Endlich muß ich auch Herrn Dr. Polland, der mich oft bei meinen Versuchen unterstützte, dafür herzlich danken.

---

## Literatur.

1. Fabry von Helden, De ambustionibus. 1607.
2. Kirkland, Abhandlung von Brandschäden. 1769.
3. Earle Méans, Of lessening the effects of fine upon the human body. 1779.
4. Mouline, Dissertation sur la brûlure. Paris 1812.
5. Dzondi, Über Verbrennung usw. Halle 1825.
6. Bodin, Essai sur la brûlure. Paris 1830.
7. Dugueron, Dissert. sur les brûlures. Paris 1830. (1—7 zitiert nach Ajello und Parascandolo l. c.)
8. Dupuytren, Leçons orales. Paris 1839.
9. Baraduc, Des causes de la mort à la suite de brûlure etc. Paris 1862.
10. Edenbuizen, Beiträge zur Physiologie der Haut. Zeitschr. f. rationelle Med. XVII. Bd. S. 35. 1863.
11. Billroth, Arch. f. klin. Chirurgie. Bd. VI. 1865. S. 405.
12. Wertheim, Wiener med. Jahrbücher. 1868. S. 37.
13. Cresson Stilet, Boston medic. Journal. 1864. LXX.
14. Brouardel, Annales d'hygiene. 1868.
15. Klebs, Handbuch der pathol. Anatomie. 1868.

16. Curling, Med. chir. transact. Vol. XXV.
17. Falk, Über einige Allgemeinerscheinungen nach umfangreichen Hautverbrennungen. Dies. Arch. 1871. Bd. LIII. S. 29.
18. Ponfik, Über plötzliche Todesfälle nach Verbrennungen. Berl. klin. Wochenschr. 1876 Nr. 17 und 1877 Nr. 46.
19. Sonnenburg, Die Ursache des rasch eintretenden Todes nach Verbrennungen. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. 1877. Bd. IX. — Dies. Arch. Bd. LXXX S. 381. — Deutsche Chirurgie, Billroth-Luke. 1879. 14. Lieferung.
20. Lesser, Über Todesursachen bei Verbrennung. Dies. Arch. Bd. LXXIX. 1880. S. 248.
21. Hoppe-Seyler, Über Veränderungen des Blutes bei Verbrennungen der Haut. Zeitschr. f. phys. Chemie. 1881.
22. Catiano, Über die Störungen nach ausgedehnten Hautverbrennungen. Dies. Arch. Bd. LXXXVII. 1882. S. 345.
23. Tappeiner, Veränderungen des Blutes und der Muskeln nach ausgedehnten Hautverbrennungen. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1881. Nr. 31.
24. Foá, Referat in Virchow-Hirschfeld XVI. 1882. Bd. I.
25. Schjernig, Über den Tod infolge von Verbrennung usw. Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Medizin. 1884. Bd. XLI. 1885. Bd. XLII.
26. Kronecker, Über die den Geweben günstigen Flüssigkeiten. Deutsche med. Wochenschr. 1882. Nr. 19.
27. Welti, Über die Todesursachen nach Hautverbrennungen. Zieglers Beiträge. Bd. IV. 1889/90.
28. Silbermann, Dies. Arch. Bd. CXIX. 1890. S. 488.
29. Lustgarten, Wien. klin. Wochenschr. 1891.
30. Hunter, Brit. med. Journal. 1890.
31. Salvioli, Archivio per le scienze med. Vol. XV. 12.
32. Hock, Über die Pathogenese des Verbrennungstodes. Wiener med. Wochenschr. 1893. Nr. 17. S. 738.
33. Reiss, Beiträge zur Pathogenese der Verbrennung. Arch. f. Dermat. und Syphilis. 1893.
34. Vasalle und Sacchi, Riforma medica. 1893. Nr. 46.
35. Kijanitzin, Zur Frage der Todesursachen nach ausgedehnten Hautverbrennungen. Dies. Arch. Bd. CXXXI.
36. Spiegler, Kritisch-experimentelle Beiträge zur Kenntnis des Verbrennungstodes. Wiener med. Blätter. 1896. S. 259.
37. Spiegler und Fraenkel ebenda. 1897. Nr. 5.
38. Tomasoli, La methode des lavages de l'organisme avec les serums arteficiels appliques contre les dermatoses autotoxiques. Verhandlungen des III. internationalen Kongresses f. Dermatol. London 1896. Monatshefte 1892. Bd. XXV.
39. Ajello und Parascandolo, Le Ptomaine quale cagione di morte nelle scottature: Gazetta degli ospedali e delle Cliniche. 1896. Nr. 83.

40. Dieselben, Sulla cagione della morte per scottature e per inverniciamento. Ebenda. 1897. Nr. 79.
41. Brieger, Über Ptomaine. Drei Monographien. 1885/86.
42. Wilms, Die Ursache des Todes nach ausgedehnten Hautverbrennungen. Grenzgebiete der Mediz. und Chir. Bd. VIII. 1901. Heft 4, 5. S. 395ff.
43. Scholz, Ein Beitrag über die Ursachen des Todes bei Verbrennungen und Verbrühungen. Mitteilungen aus der Hamburger Staatskrankenanstalt. Bd. II. H. 5.
44. Weidenfeld, Über den Verbrennungstod. Arch. f. Dermat. und Syphilis. Bd. LXI. Heft 1—3.
45. M. M. Dieterichs Gedanken über die Erscheinungen, hervorgerufen im tierischen Organismus durch ausgedehnte Hautverbrennungen und über die Therapie der letzteren. Russki chirurgi tschewski Archiv. 1903. V. pg. 775—789.
46. Parascandolo, Experimentelle Untersuchungen über Verbrennung. Wiener med. Wochensch. Nr. 14, 15, 16. 1904.
47. Mjöen, Deutsche Apothekerzeitung. T. 13, S. 591.
48. Nagelwoorth, Chemikerzeitung. T. 22, S. 974.
49. Awdakoff, St. Petersburger med. Wochenschr. 1876.
50. Oppenheimer, Toxine und Antitoxine. Jena 1904. Verlag G. Fischer.
51. Flexner und Noguchi, Journ. of exper. med. VI, 277, (1902).
52. Faust, Archiv f. experim. Pathologie und Pharmakologie. Bd. 51. Heft 2, 3. 1904. S. 248.
53. Decker, Beitrag zur Ätiologie des Magengeschwüres. Berl. klin. Wochenschr. 1887. S. 369.
54. Calmette und Déléarde, Sur les toxines non microbiennes. Ann. Past. X. 675. (1896).
55. Uhlenhuth, Zeitschrift für Hygiene. Bd. 26. S. 384.

## Erklärung der Abbildungen auf Taf. IX.

Fig. 1. Magen des Hasen 27, der durch 30 Sekunden verbrüht wurde und $54^{h}$ nachher zugrunde ging. a Cardia, b Pylorus, c Ecchymosen, d Geschwüre.

Fig. 2. Lokalwirkung des Giftes nach subcutaner Injektion von 2 ccm eines giftigen Verbrennungsharnes an einem Meerschweinchen, 3 Tage nach der Injektion. a Nekrotisierte und verschorfte Cutis, b Einstichöffnung.

Fig. 3. Lokalwirkung des Giftes nach Abstoßung des Schorfes an einem Meerschweinchen. 10 Tage nach Injektion von 3 ccm giftigen Verbrennungsharnes.

# XXI.
# Über Lymphocytengranula.

(Arbeit aus dem Laboratorium des Prof. Metchnikoff, Institut Pasteur.)

Von
Dr. Levaditi (Paris).

(Hierzu Taf. X).

---

Für die Klassifizierung der weißen Blutkörperchen ist das Vorkommen von granulierten Lymphocyten in der Blutbahn von ganz besonderer Wichtigkeit. Ehrlich und seine Anhänger teilen bekanntlich die Leukocyten in zwei Kategorien ein: in granulierte Leukocyten (neutrophile, eosinophile und Mastzellen) und in solche, die keine sichtbare Körnung innerhalb ihres Protoplasmas aufweisen (Lymphocyten und die großen uninucleären Leukocyten). Die Lymphocyten sind die Vertreter der Reihe lymphatischer weißer Blutkörperchen, deren Bildungsstätte die Lymphdrüsen und die Milz ist, während die granulierten weißen Blutkörperchen die Reihe der Mark- oder myeloiden Zellen umfaßt, die aus dem Knochenmark stammen.

Diese Scheidung zwischen granulierten und nichtgranulierten weißen Blutkörperchen ist auch von Pappenheim angenommen worden, der die erstere der beiden angeführten Leukocytenarten mit dem Namen Granulocyten bezeichnet. Dieser Autor stimmt jedoch insofern nicht mit Ehrlich überein, als er einen fortdauernden Übergang bei den uninucleären Blutzellen annimmt, die er als kleine Lymphocyten auftreten und als große uninucleäre Blutkörperchen enden läßt. Nach Ehrlich aber ist das große uninucleäre Blutkörperchen ein ganz selbständiger Bestandteil des Blutes, der, wie die Übergangsformen, sich eher den multinucleären neutrophilen Leukocyten angliedert.

Zahlreiche Gründe veranlassen Ehrlich dazu, eine so scharfe Scheidung zwischen diesen beiden großen Klassen von Leukocyten, wie sie oben erwähnt ist, zu machen. Vor allem sind es die funktionellen Eigentümlichkeiten der Leukocyten, wie ihre Beweglichkeit, ihre phagocytären Eigenschaften, Dia-

pedese usw. Ferner begründet er diese Scheidung mit dem Entstehungsort dieser Zellen, nämlich den Lymphdrüsen und dem myeloiden Gewebe. Und schließlich zieht er ihre morphologischen Eigenschaften, unter denen ganz besonders ihre Granulierung hervorgehoben wird, in Betracht. Nach Ehrlich und einer großen Anzahl von Forschern, die sich eingehend damit beschäftigt haben, die weißen Blutkörperchen tinktoriell zu unterscheiden, sind die Lymphocyten und die großen uninucleären Leukocyten vollständig jeglicher spezifischen Körnung bar, während die Granula in dem Protoplasma der neutrophilen, der eosinophilen und der Mastzellen reichlichst vorhanden sind.

Da die Ehrlichsche Schule auf dieses Differenzierungsmittel so großen Wert legt, so begreift man, daß jeder Beweis dafür, daß im allgemeinen dennoch eine Körnung im Protoplasma der Lymphocyten und der uninucleären Blutkörperchen vorhanden ist, das lebhafteste Interesse erwecken muß. Ein derartiger Befund, vorausgesetzt daß er sich regelmäßig feststellen läßt, würde genügen, um Ehrlichs System der Klassifizierung stark ins Wanken zu bringen und Dominicis unitarische Auffassung, nach der alle bekannten Leukocytenarten auf einen gemeinsamen Ursprung, auf die Lymphocyten, zurückzuführen seien, würde Recht behalten.

Nun sind seit kurzem Arbeiten veröffentlicht worden, worin behauptet wird, daß in der Zirkulation granulierte Lymphocyten vorkämen. In einer sehr eingehenden Publikation geben Michaelis und Wolff[1]) an, daß es ihnen mittels der May-Grünwaldschen Methode gelungen sei, eine spezifische Körnung im Protoplasma der im normalen Blute vorkommenden Lymphocyten zu färben, und zwar ließen sich diese Granula einzig und allein nur durch dieses tinktorielle Verfahren sichtbar machen. Diese Körner färben sich sowohl in den großen uninucleären Blutkörperchen wie auch in den Übergangsformen violett, und sie fehlen da, wo das lymphatische Protoplasma nur in ganz geringer Menge vorhanden ist (bei den kleinen Lymphocyten). Nur ein Drittel aller Lymphocyten

[1]) Michaelis und Wolff. Über Granula in Lymphocyten. Dieses Archiv Bd. 167, S. 151—161.

weist eine Körnung auf, die sich durch das May-Grünwaldsche Verfahren färben läßt. Neuerdings kommt Wolff auf seine frühere Behauptung zurück, nämlich auf das Auftreten von granulierten Lymphocyten bei schwerer Chlorose und bei lymphatischer Leukämie mit chronischem Verlauf.[1])

Diese Autoren schreiben den von ihnen entdeckten Lymphocytengranula eine ganz besondere Wichtigkeit zu. Die Tatsache, daß diese Körnung sowohl in den Lymphocyten wie auch in den großen uninucleären Blutkörperchen auftritt. berechtigt nach Michaelis und Wolff zu der Schlußfolgerung, daß diese beiden Zellarten, die nach Ehrlich nicht gleichartig sind, miteinander verwandt wären. Nach Wolff ist der Unterschied, den man bisher zwischen nichtgranulierten und granulierten Leukocyten zu machen gewohnt war, darum hinfällig, weil die Hauptrepräsentanten der ersteren Kategorie. nämlich die Lymphocyten, manchmal granuliertes Protoplasma aufweisen.

Auf diese Schlußfolgerung erwidert Ehrlich in einer kurzen Notiz, die der Arbeit von Michaelis und Wolff gleich beigefügt ist. Ehrlich betrachtet die lymphocytären Granula als einen Ausnahmefall und gesteht ihnen durchaus nicht die Bedeutung zu, wie sie der Körnung der neutrophilen, den eosinophilen und den Mastzellen zukäme. Und in der Tat findet man die von Michaelis und Wolff entdeckten Granula nur in einer geringen Anzahl von Lymphocyten (unter 32 Lymphocyten fanden Michaelis und Wolff nur 19 mit Granula). Auch fehlt diese Körnung den aus den Lymphdrüsen, der Hauptbildungsstätte der Lymphzellen, entnommenen Lymphocyten, die weder mit den neutrophilen Zellen (sie färben sich nämlich nicht mit Triacid), noch mit den eosinophilen Zellen identisch sind.

Ehrlich ist der Meinung, daß diese Art von Granula mehr den von Levaditi[2]) beschriebenen in den Mastzellen

[1]) Wolff. Über die Bedeutung der Lymphoidzellen bei der normalen Blutbildung und bei Leukämie. Zeitschr. für klin. Med. Bd. 45. 1902. S. 385.

[2]) Levaditi. Un cas de leucémie myelogène. Considérations sur la Mastzellenleucocytose et sur l'hétérochromasie

bei myelogener Leukämie vorkommenden Körnchen ähnle, die dieser Autor „heterochromatisch“ nennt, und die ihren histochemischen und Farbreaktionen nach eine Stellung für sich allein unter den Leukocytengranula einnehmen. Kurz, Ehrlich neigt nicht dazu, in den von Michaelis und Wolff beschriebenen Granulationen einen konstanten Befund zu sehen, der bei der Klassifikation der Leukocyten in Betracht käme, und der die Berechtigung gäbe, die lymphatischen Blutkörperchen mit den myeloiden in Zusammenhang zu bringen.

Aber auch Ehrlich kann sich über die Bedeutung dieser Körnung nicht klar werden, die sowohl Alterserscheinungen der Zellen, wie Degenerationsprodukte oder auch Stoffwechselreste, Brocken von Nahrung sein können.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit scheint Wolff[1]) wenig geneigt, sich obiger Schlußfolgerung Ehrlichs anzuschließen. Durch neuere Untersuchungen, die er bei einem Falle von lymphatischer Leukämie Gelegenheit hatte anzustellen, glaubt er sich zu der Annahme berechtigt, daß die lymphocytären Granula stets im Protoplasma der uninucleären Blutkörperchen vorhanden wären. Daß man sie bisher nur vereinzelt auffindet, käme daher, daß diese Granula außerordentlich labiler Natur sind, und daß sie sich sehr leicht durch Wasser oder durch das wässerige Lösungsmittel der zur Anwendung kommenden Farben auflösen. Aus dieser Tatsache schließt er: „Man wird jetzt die Ansicht vertreten müssen, daß die Azurgranulation ein ebenso konstantes Vorkommen darstellt, wie die anderen sogenannten spezifischen Granulationen, und daß der Gegensatz zwischen granulierten und ungranulierten Blutzellen damit völlig aufgehört hat zu bestehen.“

Diese Meinungsverschiedenheit, die durch die Entdeckung der lymphocytären Granula unter den Hämatologen entstanden ist, veranlaßte uns, die Eigenschaften dieser Körnung eingehender zu studieren. Unsere Beobachtungen wurden nicht an menschlichem Blute gemacht, sondern an dem Blute von

des granulations leucocytaires. Journ. de physiologie et de pathol. générale, mai 1901.

[1]) Wolff. Über Leukocytengranulationen. Zeitschr. für klin Med. Bd. 52, S. 325.

anthropomorphen Affen (Schimpansen); aber dies dürfte den Wert unserer Schlüsse in keiner Weise beeinträchtigen, da man seit den Ehrlichschen Untersuchungen darin einer Meinung ist, daß die Beschaffenheit des Blutes der anthropomorphen Affen mit der des menschlichen Blutes vollkommen identisch ist.

Das Versuchsobjekt war ein wenige Jahre alter Schimpanse, der für bestimmte Zwecke dem Institut Pasteur überlassen worden war. Eine Blutuntersuchung, die gemacht wurde, ehe das Tier zu anderen Experimenten benutzt wurde, ergab granulierte Lymphocyten und die Anwesenheit von Filariaembryonen, die am Tage zahlreicher als des Nachts auftraten. Die nachfolgende Tabelle gibt die Zahl der weißen Blutkörperchen als Durchschnittsziffer mehrfacher Blutzählungen an.

| | 23. Sept. | 24. Sept. | 27. Sept. | 30. Sept. |
|---|---|---|---|---|
| Gesamtzahl der roten Blutkörperchen . . . . . . | — | 5 200 000 | 5 440 000 | — |
| Gesamtzahl der Leukocyten . | — | 48 000 | 28 000 | — |
| Multinucleäre (%) . . . . . | 49,1 | 50,0 | 17,6 | 30,9 |
| Große uninucleäre (%) . . . | 23,5 | 14,6 | 39,2 | 32,3 |
| Lymphocyten (%) . . . . . | 26,5 | 34,7 | 42,2 | 35,4 |
| Eosinophile Zellen (%) . . . | 0,9 | 0,7 | 1,0 | 1,4 |

Die Zahlen beweisen, daß das Blut dieses Schimpansen eine ausgesprochene Leukocytose zeigt (48000 weiße Blutkörperchen), und daß diese Leukocytose sich hauptsächlich auf die großen uninucleären und die Lymphocyten erstreckt. (Die absolute Ziffer der uninucleären ist 24664 auf 24000 multinukleäre Leukocyten.) Die Durchsicht der mit Triacid und der nach Giemsa gefärbten Präparate ergab folgenden auffallenden Befund:

Triacidfärbung: Die mit Triacid gefärbten Präparate zeigen eine ausgesprochene Lymphocytose und zu gleicher Zeit eine starke Vermehrung der großen uninucleären Leukocyten und der Übergangsformen, wohingegen sich keine numerische Veränderung bei den neutrophilen und den eosinophilen Zellen feststellen läßt.

Viele uninucleäre Leukocyten, besonders die großen Lymphocyten und die großen uninucleären Leukocyten haben ein Protoplasma, das ziemlich voluminöse, mit Ehrlichscher Farblösung sich violett färbende Körner aufweist. Ihrem Volumen nach stehen diese Körner zwischen den Granula der neutrophilen und denen der eosinophilen Zellen. Ihr Kontur ist ziemlich regelmäßig. Diese lymphocytären Granula färben sich augenscheinlich weniger intensiv; sie sehen blasser und weniger leuchtend aus als die Körner der $\alpha$. Es muß noch hinzugefügt werden, daß die großen uninucleären Blutzellen, die viel, sehr helles und scharf begrenztes Protoplasma haben, besonders reichliche Körnung aufweisen.

Giemsasche Mischung: Die mit einer Mischung von Eosin und Azur gefärbten Ausstrichpräparate zeigen ebenfalls die uninucleären Zellen mit rötlich violetter Granulation. Aber bei dieser Färbungsmethode ergab sich der Unterschied, daß die Konturen dieser Körnung viel unregelmäßiger erschienen als bei der Triacidfärbung. Man kann also sowohl morphologisch, wie auch durch die erwähnten Färbemethoden diese Granula leicht von denen der eosinophilen und neutrophilen Zellen unterscheiden. Die ε sind zarter und weniger rötlich gefärbt: die Granula der α sind runder und leuchtender.[1])

Aus diesen Beobachtungen geht hervor, daß, wenn man die tinktoriellen und morphologischen Eigentümlichkeiten in Betracht zieht, man sehr wohl eine scharfe Scheidung machen kann zwischen den lymphocytären Granula und jener anderen Granulation, die für die beiden Granulocytenarten so charakteristisch ist. Mehr noch, man kann sogar einen deutlichen Unterschied machen zwischen den lymphocytären Granula und denen, die man gelegentlich in den Ehrlichschen Übergangsformen findet. Fig. 1p, Taf. X zeigt eine solche mit Triacid gefärbte Zelle. Man sieht sehr kleine violett gefärbte protoplasmatische Körner, die viel zahlreicher sind als die Granula der Lymphocyten.

Bei histochemischer Analyse, die wir bei unseren Präparaten ebenfalls versuchten, tritt dieser Unterschied zwischen den lymphocytären Granula und der Körnung der α und der ε ebenso scharf zutage. Wir bedienten uns dazu desselben Verfahrens, wie wir es zur Differenzierung der heterochromatischen Granulationen der Mastzellen anwandten. Es besteht darin, daß die Präparate bei 120° fixiert werden, daß man sie der Einwirkung von HCl, NaOH und destilliertem Wasser aussetzt, und daß man dann die Widerstandsfähigkeit der leukocytären Granula gegenüber der auflösenden Wirkung dieser Reagentien beobachtet. Die folgende Tabelle gibt die Resultate, die wir durch dieses Verfahren erzielten.

Fixierung 10 Minuten, Einwirkung der Reagentien 5 Minuten, Färbung mit Triacid 20 Minuten.

[1]) Anmerkung bei der Korrektur. In letzter Zeit haben wir im Blute normaler Hunde in mehreren Fällen bei Anwendung der Giemsaschen Methode analoge Lymphocytengranula beobachtet.

a) 1/20 normale HCl- und 1/20 NaOH-Lösung.[1])

| Granula | HCl | NaOH | $HO_2$dest. | Kontrolle |
|---|---|---|---|---|
| α | + | + | + | + |
| ε | 0 | 0 | teilweise | + |
| Lymphocytengranula x | Spur | 0 | 0 | + |

b) 1/40 normale HCl- und 1/40 NaOH-Lösung.

| Granula | HCl | NaOH | $HO_2$dest. | Kontrolle |
|---|---|---|---|---|
| α | + | + | + | + |
| ε | 0 | 0 | teilweise | + |
| Lymphocytengranula x | + | 0 | teilweise | + |

Die durch die histochemische Analyse gewonnenen Resultate stimmen mit denen überein, welche die Durchsicht der gefärbten Präparate ergab; auch sie beweisen, daß die Lymphocytengranula einen Platz für sich allein unter den leukocytären Granulis beanspruchen. Sie sind weder mit der eosinophilen, noch mit der neutrophilen, noch mit derjenigen der Mastzellen zu verwechseln. Ihren tinktoriellen Affinitäten nach wären sie eher amphophiler Natur, da sie sich einerseits leicht mit basischen Farbstoffen färben lassen (Methylenblau in verdünntem Alkohol,[2]) Azurblau), und da andererseits in mit Triacid gefärbten Präparaten diese Granulation rötlich-violett erscheint. Form und Größe dieser lymphocytären Körnung deutet ferner auf eine gewisse Verwandtschaft zwischen diesen Granula und denen der eosinophilen Zellen hin.

Dies sind die Hauptergebnisse, die wir bei der Untersuchung des Blutes jenes anthropoiden Affen zu verzeichnen hatten. Es muß noch hinzugefügt werden, daß im Blute, welches von anderen normalen Schimpansen oder von solchen stammte, die entweder frische oder seit längerer Zeit abgeheilte syphilitische Primäraffekte hatten, die Lymphocyten und die großen uninucleären Blutkörperchen ebenfalls mit Triacid und Azur

[1]) + bezeichnet gefärbte, 0 ungefärbte aufgelöste Granula.

[2]) Die lymphocitäre Granulation zeigt im Gegensatz zu der der Mastzellen keine Metachromasie.

färbbare Granula enthielten. Aber bei den letztgenannten Affen war die Zahl der granulierten Lymphocyten bedeutend geringer als bei dem zuerst angeführten Schimpansen.

Durch diese Ergebnisse werden mehrere Fragen angeregt. Welche Bedeutung darf man den lymphocytären Granula zuschreiben? Handelt es sich um bestimmte Degenerationsprodukte der uninucleären Blutkörperchen, oder haben wir es mit einer Alterserscheinung in den Zellen zu tun? Diese von Ehrlich aufgeworfenen Fragen müssen beide unseres Erachtens im verneinenden Sinne beantwortet werden. Unsere Präparate beweisen in unanfechtbarer Weise, daß bei den uninucleären Blutzellen die jungen Elemente (die kleinen Lymphocyten) fast ebenso reich an protoplasmatischer Körnung sind, wie die ausgewachsenen (die großen Lymphocyten). Außerdem zeigen die großen uninucleären Blutkörperchen mit lymphocitären Granulis, auch wenn sie im letzten Stadium der Entwicklung sich befinden, keinerlei andere auf Degeneration deutende Anzeichen. Darum darf man also jener Körnung nicht den Charakter von Degenerationserscheinungen beilegen.

Nur durch viel eingehendere Studien ließe sich die Frage definitiv entscheiden, ob die besprochenen Granula vom Stoffwechsel des Protoplasmas herrühren, oder ob es Stoffe sind, die das Protoplasma absondert. Letztere Annahme scheint aus folgenden Gründen sehr wahrscheinlich. Die lymphocytären Körner treten frühzeitig in den lymphatischen Zellen auf, da schon der Lymphocyt, das primordiale Element der lymphatischen weißen Blutkörperchen, Granula in geringerer oder größerer Menge aufweist. In dem Maße, wie der Lymphocyt sich dem ausgewachsenen Stadium nähert, und wie sein Protoplasma nach und nach seine sekretorische Tätigkeit beginnt und vervollkommnet, nimmt auch die Zahl der protoplasmatischen Körner zu. Sie könnten also sehr wohl ein morphologisches Kennzeichen der sekretorischen Funktionen des Protoplasmas sein.

Es bliebe nun nur noch übrig, die Bedeutung der lymphocytären Körnung in bezug auf die Ehrlichsche Klassifikation der Leukocyten zu betrachten. Aus dem einleitenden historischen Teil dieser Arbeit ging hervor, daß nach Wolffs Ansicht das

Vorhandensein einer mit Azur färbbaren Granulation im Protoplasma der uninucleären Leukocyten ein Argument sei, welches die Ehrlichsche Einteilung in granulierte und nichtgranulierte weiße Blutkörperchen einfach umstieße. Wir können nach unseren Beobachtungen der Wolffschen Schlußfolgerung nicht zustimmen. Es hieße dies den lymphocytären Granula den gleichen Charakter beilegen, welchen man als ein Attribut der α- und der ε-Granulation bisher ansah. Bei eingehender Betrachtung der bisher festgestellten Tatsachen zeigt sich, daß diese lymphocytären Granula durchaus nicht ein so konstanter Befund wie die Granula der eosinophilen und der neutrophilen Zellen sind. Michaelis und Wolff geben zu, daß die von ihnen beschriebene Granulation nur in etwa der Hälfte der Lymphocyten zu finden sei, und daß sie in den aus den Lymphdrüsen stammenden weißen Blutkörperchen ganz fehle. Unsere Untersuchungen ergaben einen noch geringeren Prozentsatz solcher Zellen, wie aus der folgenden Zusammenstellung ersichtlich ist.

Zahl der granulierten Zellen auf 100 uninucleäre Leukocyten (Lymphocyten und große uninucleäre Zellen) berechnet.

| | Triacid | Giemsa |
|---|---|---|
| Am 23. September . . . . . | 32 % | — |
| „ 24. „ . . . . . | 29,5 % | — |
| „ 27. „ . . . . . | 21,6 % | — |
| „ 30. „ . . . . . | 34,7 % | 31,6 %[1] |

Die Zahlen beweisen, daß nur ein Drittel der gesamten uninucleären weißen Blutkörperchen eine spezifische Körnung enthält, und das nur gelegentliche Auftreten derselben dürfte damit bewiesen sein. Nach Wolff allerdings beruht dieser inkonstante Befund nur auf einer Täuschung, die dadurch hervorgerufen wird, daß die lymphocytären Granula sich so außerordentlich leicht im Wasser auflösen. Aber auch hierin stimmen unsere Ansichten

[1]) Die Übereinstimmung in diesen Zahlen, welche die Durchsicht der mit Triacid und nach Giemsa gefärbten Präparate ergibt, beweist die Identität der mit Triacid gefärbten Granula mit denen, die mit letzterer Mischung gefärbt sind.

nicht mit denen Wolffs überein. Die besprochene Granulation läßt sich sogar sehr gut mit der von Ehrlich zur Färbung der Mastzellengranula empfohlenen Mischung (Methylenblau mit $\frac{1}{3}$ Alkohol versetzt) darstellen. Nun wissen wir, daß auch die Mastzellengranula sich sehr leicht in Wasser auflösen. In den nach diesem Verfahren gefärbten Präparaten ist aber keine merklich größere Anzahl granulierter Lymphocyten zu finden, als in denen, die nach Giemsa u. a. gefärbt waren. Man muß somit die Inkonstanz von lymphocytären Granula als ein Faktum auffassen. Demnach wäre es auch ein Mißgriff, wenn man ihnen die gleiche Bedeutung wie den eosinophilen und neutrophilen Granula zuschriebe, und wenn man ihretwegen die Ehrlichsche Klassifizierung der Leukocyten umstoßen wollte.

Gesetzt, man schlösse sich Wolffs Ansicht an, daß die lymphocytäre Granulation ein konstantes, die große Klasse der uninucleären Leukocyten charakterisierendes Merkmal wäre, so würde man unwillkürlich zu der weiteren Annahme verleitet, diese Körner wandelten sich in die bekannten Arten, also in die α-, ε- und γ-Granula um. Aber eine derartige Schlußfolgerung deckt sich nicht mit den beobachteten Tatsachen: Wir konnten feststellen, daß sich die lymphocytären Granula ihrem morphologischen und histochemischen Verhalten nach allenfalls der eosinophilen Körnung angliedern ließen, daß aber die erwähnten Eigentümlichkeiten sie von den neutrophilen trennen. Wenn man überhaupt zugäbe, daß Lymphocyten vermittelst der Übergangsformen sich in multinucleäre Zellen umwandeln könnten, so entwickelten sich aus ihnen doch viel eher eosinophile als neutrophile Zellen. Nun konnten wir aber bei dem untersuchten Falle feststellen, daß trotz der relativ großen Anzahl von granulierten Lymphocyten die Zahl der eosinophilen Zellen nicht das Verhältnis von 1% überstieg, und daß andererseits bei einem syphilitischen Schimpansen, in dessen Blut die Zahl der eosinophilen Zellen die Norm überstieg, die Zahl der granulierten Lymphocyten gerade außergewöhnlich klein war, wie die folgende Tabelle ergibt:

Syphilitischer Schimpanse:

| | | |
|---|---|---|
| Multinucleäre weiße Blutkörperchen | | 40,7% |
| Große uninucleäre | „ | 18,7% |

| | |
|---|---|
| Lymphocyten | 30,3% |
| Eosinophile weiße Blutkörperchen | 10,3% |
| Granulierte uninucleäre „ | 4,2% anstatt 30% . |

Zusammenfassung.

Das Endergebnis unserer Untersuchung ist also, daß die lymphocytären Granula, für die wir den Namen x-Granula vorschlagen, als eine selbständige Art von Körnung aufzufassen ist, deren Hauptmerkmal ihr inkonstantes Vorkommen ist. Ihre Spezifität zeigt sich durch ihre histochemischen und Farbreaktionen, sowie durch ihre morphologische Eigenart.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel X.

Fig. 1. Blut, durch Erhitzen bei 120° fixiert, mit Triacid gefärbt. e = eosinophiler Leukocyt; r = rotes Blutkörperchen; f = Filariaembryo mit v = Vakuole; p = multinucleärer neutrophiler Leukocyt im Stadium der Entwicklung; n = multinucleärer neutrophiler Leukocyt im Stadium der Reife; m, m' = große Uninucleäre mit x-Körnung; l, l' = granulierte Lymphocyten; c = nicht gekörnter Lymphocyt.

Fig. 2. Blut, mit Alkohol fixiert; nach Giemsa gefärbt. r = Erythrocyt: n = multinucleärer neutrophiler, e = multinucleärer eosinophiler Leukocyt. p = Hämatoblasten; m, m', m'', m''' = gekörnte Uninucleäre; l = nichtgranulierter Lymphocyt.

---

# XXII.

# Experimenteller Beitrag zur Lehre von der Entstehung der echten, freien Gelenkkörper.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin.)

Von

Dr. med. Hans Rimann,

früherem Volontärassistenten am Institut.

(Mit einer Abbildung im Text.)

Als König[1] im Jahre 1887 mit einer neuen Erklärung für die Entstehung der echten, freien Gelenkkörper durch „Osteochondritis dissecans“ die allgemeine Aufmerksamkeit auf dieses Krankheitsbild lenkte, brachte er damit eine Frage wieder in Fluß, die schon seit 150 Jahren das Interesse der

Anatomen und Chirurgen in hohem Maße in Anspruch genommen und zu verschiedenen Zeiten eine ganz verschiedene Beantwortung gefunden hatte.

Die Theorie der traumatischen Entstehung freier Gelenkkörper, — als die nächstliegende auch die erste —, wie sie Alexander Monroe[1]) 1726 im Anschluß an einen Sektionsbefund aufstellte, und die durch die Beobachtungen von Reimar (1770), Haller (1776) und Breschet (1812) ihre Unterstützung fand, wurde erst durch Laënnec (1813) in den Hintergrund gedrängt, der die Gelenkkörper „aus einer Knorpelwucherung im parasynovialen Bindegewebe“ hervorgehen ließ. Laënnecs Einfluß auf seine Zeitgenossen war so groß, daß selbst typische Fälle von traumatisch entstandenen Gelenkkörpern, wie z. B. die von Gendrin, Bourse, Mallebranche u. a. in der These von Alfred Courtot 1819, welche die Beziehungen zwischen Trauma und Gelenkkörper behandelt, mit Gewalt der Laënnecschen Lehre unterworfen wurden.

Broca[3] war es im Jahre 1854, der zuerst auf Grund eigener Beobachtungen über spontane Nekrosen der Gelenkknorpel die Gelenkkörper durch einen zur Elimination führenden, entzündlichen Prozeß („Arthritis sicca“) entstehen ließ, eine Anschauung, der Virchow[4] 1860 mit ähnlichen Worten („lokale, circumscripte Arthritis deformans“) beipflichtete, und die später in Deutschland Klein[5] („spontane Demarkation“ 1864) und in England James Paget[6] („quiet necrosis“ 1870) wieder aufleben ließ.

Poncet[7] brach 1882 mit dieser Anschauung auf Grund eigener Untersuchungen, während Poulet und Vaillard[8] (1885) das Vorkommen spontaner Nekrosen richtigerweise auf die Arthritis deformans beschränkten. Den Ansichten von Broca und Paget trat dann wieder Kragelund[9] (1886) in einer sehr sorgfältigen, dänischen Arbeit bei; zugleich nimmt er als Ursache für die Entstehung des entzündlichen Prozesses ein vorangegangenes Trauma an; dieses bewirkt s. E. eine Ernährungsstörung in der Ausdehnung der getroffenen Fläche, und daran schließt sich der entzündliche Prozeß („Ostitis“), der zur

[1]) Zitiert nach Meckel von Hemsbach (Mikrogeologie, herausgegeben von Theodor Billroth, Berlin 1856) bei Barth[2].

Ablösung des „Sequesters“ führt. Dieser stellt dann die Gelenkmaus dar.

Diese Anschauung Kragelunds von dem Vorkommen einer sich an ein Trauma anschließenden, also sekundären Osteochondritis dissecans teilt auch König in seiner bekannten Arbeit „Über freie Körper in den Gelenken“ (1887). Daneben aber — und das war das Neue dabei — nimmt er für eine Gruppe von echten, d. h. nicht durch Arthritis deformans bedingten Gelenkkörpern, bei denen anamnestisch ein Trauma fehlt, als Entstehungsursache eine primäre „Osteochondritis dissecans“ an, d. h. eine spontane, dissezierende Entzündung der artikulierenden Gelenkenden, wie sie vor ihm schon in ähnlicher Weise Broca, Virchow u. a. angenommen hatten, deren Ätiologie ihm freilich unbekannt, die aber auch seiner Meinung nach nicht auf ein Trauma zurückzuführen ist.

„Es können infolge einer schweren Gewalteinwirkung“, schreibt König (a. a. O.), „Stücke der Gelenkoberfläche durch die Fixationsbänder ausgerissen oder ganze Abschnitte einer Gelenkoberfläche wie der Radiuskopf, das Caput femor., durch Hebelwirkung wie durch zertrümmernde Gewalt, oder auch durch dieselben Gewalteinwirkungen ein seitliches Stück abgebrochen werden. Dagegen ist es schlechterdings undenkbar, daß solche Stücke aus der Oberfläche eines artikulierenden Knochenendes . . . . . durch einen Verletzungsakt sofort ohne anderweitige, schwere Verletzung des Gelenks abgesprengt werden.“ „Es ist sehr wohl denkbar, daß solche Stücke so erheblich bei einer Verletzung kontundiert werden, daß Nekrose derselben und eine nachträgliche, dissezierende Entzündung, welche zu ihrer Ablösung führt, eintritt.“

„Es gibt eine spontane Osteochondritis dissecans, welche ohne sonstige nennenswerte Schädigung des Gelenks beliebige Stücke der Gelenkoberfläche zur Lösung bringt. Ein großer Teil der bis jetzt als traumatisch aufgefaßten Fälle von freien Gelenkkörpern muß als auf diesem Wege entstanden gedacht werden“. „Die Ätiologie des gedachten, pathologisch-anatomischen Prozesses ist vorläufig noch unbekannt.“

Seit dieser Arbeit Königs, der die vorstehenden Schlußsätze entnommen sind, haben sich die Mitteilungen über das

Vorkommen solcher, angeblich durch „Osteochondritis dissecans" entstandenen Gelenkkörper sehr gehäuft. Die meisten Mitteilungen sind freilich nur klinischer Art, entbehren des pathologisch-anatomischen Befundes und haben somit für die Frage der Entstehung selbst keinen Wert. — Aber auch die vergleichend-mikroskopischen Untersuchungen der verschiedenartigen Gelenkkörper, die den wesentlichen Inhalt z. B. der Arbeiten von Schmieden[10] (1900) und von Börner[11] (1903) unter Berücksichtigung der Resultate Hildebrands[12] und Barths (a. a. O.) bilden, haben noch zu keinem einheitlichen und praktisch verwertbaren Ergebnis geführt. Nur darin stimmen die genannten Autoren alle mit Ausnahme von Hildebrand überein, daß das Vorkommen einer Osteochondritis dissecans im Königschen Sinne nicht wahrscheinlich und noch durch nichts bewiesen ist. Barth (a. a. O.) kommt sogar auf Grund seiner umfangreichen, äußerst sorgfältigen Untersuchungen zu dem Schluß, daß harte Gelenkmäuse nur auf traumatischem Wege oder durch Arthritis deformans entstehen. — 1899 trat König[13] durch seine Mitteilungen auf dem Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, und durch die Veröffentlichung seines Materials durch Martens[14] dieser Barthschen Behauptung entgegen; Barth gegenüber hält er nach wie vor an der Osteochondritis dissecans fest, da Aussprengungen aus der Mitte einer sonst gesunden Gelenkfläche ohne ein erhebliches Trauma sich nicht erklären ließen, dieses Trauma aber in der Anamnese allzuoft fehle, und da auch die Leichenversuche für seine Auffassung sprächen.

Eine befriedigende und vor allem einheitliche Erklärung für die Entstehung der echten, freien Gelenkkörper ist also bis auf den heutigen Tag nicht gefunden worden.

Auf Veranlassung meines Chefs, des Herrn Geheimrat Orth, bin ich nun nochmals experimentell dieser Frage näher getreten, wie vordem zuerst (1896) Hildebrand (a. a. O.), ein Schüler Königs, und nach ihm (1898) Barth (a. a. O.). Aber weder Hildebrand war es gelungen, durch traumatische Quetschung der Gelenkflächen — an nicht eröffneten wie an eröffneten Gelenken — einen entzündlichen Prozeß hervorzurufen, der dem als „Osteochondritis dissecans" bezeichneten

analog gewesen wäre und eben sekundär zur Loslösung der von dem Trauma betroffenen Partie der Gelenkoberfläche, also zur Entstehung eines freien Körpers geführt hätte; noch auch konnte Barth durch histologischen Vergleich traumatisch [experimentell!] erzeugter Gelenkkörper mit den aus menschlichen Gelenken durch Operation gewonnenen Unterschiede finden, die ihm die Berechtigung oder auch nur die Möglichkeit gegeben hätten, einen traumatisch erzeugten von einem durch Entzündung entstandenen Gelenkkörper sicher zu unterscheiden, und damit die Behauptung Königs von dem Vorkommen einer spontanen, primären Osteochondritis dissecans zu bestätigen; gleichwohl habe ich vom rein pathologisch-anatomischen Standpunkte aus diese Fragen nochmals zum Gegenstand meiner Untersuchungen gemacht und meine

Tierversuche

folgendermaßen eingerichtet. Ich eröffnete insgesamt 6 Tiergelenke, 4 davon unter Blutleere, und erzeugte mit Hohlmeißel und Hammer an dem zentralen Gelenkteil je 2, im ganzen 12 gestielte Knorpelknochenstücke, derart, daß nicht nur das Periost, sondern — zum Unterschied von der einfachen Perioststielung, wie sie Hildebrand (a. a. O.) machte — auch der Knochen in dünner Schicht unverletzt blieb. Es hing also der Knorpelknochenkörper zentralwärts durch eine Periost-Knochenbrücke zusammen, die aber so dünn war, daß sie mechanischen Einwirkungen, wie sie der Gelenkmechanismus schon mit sich bringt, durchaus nachgeben konnte. Ferner wurden diese Aussprengungen, die ja schließlich nichts anderes sind als unvollständige Frakturen, nur da gemacht, wo keine Sehnen über sie hinwegzogen. Darauf gerade kam es mir an, eine Fixierung des Fragments am Orte seiner Entstehung zu verhindern, im Gegenteil es möglichst in Bewegung zu halten. Zu diesem Zwecke wurde auch nach beendeter Operation — Verschluß der Kapsel mit Catgut, der Hautwunde mit Aluminiumbronzedraht — nur ein lockerer, aseptischer Verband gemacht und die Tiere vom ersten Tage an möglichst viel im Freien bewegt. Als Material benutzte ich ausgewachsene, kräftige Tiere, 1 Ziegenbock und 2 Hunde.

## Im einzelnen verteilen sich die Versuche wie folgt:

I. Schwarzer Ziegenbock, weiß gezeichnet, 2 Jahre alt.

1.) 21. 4. 04. Eröffnung des linken Ellenbogengelenks. Aussprengung zweier, wie oben erklärt gestielter, Knorpelknochenstücke am lateralen und medialen Gelenkflächenende des Humerus. Venöse Blutung ins Gelenk! Verschluß der Wunde. Aseptischer Verband.

23. 4. 04. Verband entfernt. Gelenk mäßig geschwollen, etwas druckempfindlich.

29. 4. 04. Entfernung der Hautnähte. Wunde glatt geheilt mit völliger Funktion des Gelenkes. Beim Laufen wird das linke Bein noch ein wenig geschont.

2.) 6. 5. 04. Eröffnung des rechten Ellenbogengelenks.

Operation wie unter 1. Dabei ebenfalls venöse Blutung ins Gelenk! Verschluß der Wunde und Verband wie oben.

8. 5. 04. Das Tier macht einen schwer kranken Eindruck, liegt im Stall dauernd auf der linken Seite und ist nicht zum Aufstehen zu bewegen. Entfernung des blutig durchtränkten Verbandes. Gelenk mäßig stark geschwollen. Geringe Fluktuation; offenbar Nachblutung.

13. 5. 04. Schwellung und Fluktuation nicht mehr vorhanden. Wunde glatt geheilt mit guter Funktion im Gelenk. Entfernung der Hautnähte. — Das Tier wird täglich mehrere Stunden im Freien bewegt, das rechte Bein dabei nur selten fest aufgesetzt, zumeist im Ellbogengelenk leicht gebeugt gehalten. Dieses Verhalten war bis zuletzt zu beobachten.

Getötet am 6. 6. 04. Beobachtungsdauer: 46 bezw. 31 Tage.

Sektionsbefund:

Das linke Ellbogengelenk erscheint bei makraskopischer Betrachtung etwas dicker und umfangreicher als das rechte. Die Hautwunde ist glatt vernarbt, die Kapselwunde nicht mehr zu erkennen. Nach Eröffnung der Gelenkhöhle zeigt sich, daß das ursprünglich gestielte Knorpelknochenstück vom Ort seiner Entstehung jederseits verschwunden, auch als freier Körper nirgends zu entdecken ist, die Gelenkflüssigkeit absolut klar und frei von körperlichen Bestandteilen. Die Defekte am Humerus — wo die Aussprengungen vorgenommen worden waren — sind von einem dünnen, weißlich glänzenden Gewebsüberzug bedeckt, der sich unmerklich in den angrenzenden Gelenkknorpel verliert und auf dem einzelne zarte, gefäßlose Bindegewebsfasern aufgelagert sind.

Zottenbildung an der Oberfläche der Gelenkkapsel war nirgends zu sehen.

Am rechten Ellenbogengelenk ist im wesentlichen derselbe Befund zu erheben. Die Gelenkkapsel ist hier zu einem schlaffen Sack erweitert, die Gelenkflüssigkeit etwas vermehrt, aber durchaus klar; auch hier fehlen die Knorpelknochenstücke vollkommen. Die Trennungsflächen (Defekte) am Humerus zeigen ebenfalls einen zarten, weißlich glänzenden Überzug.

Die mikroskopische Untersuchung dieser in beiden Gelenken makroskopisch so gleichartig veränderten Teile der Gelenkoberfläche ergibt ebenfalls gleiche Bilder, weshalb ich den Befund an beiden Gelenken zusammenfassend wiedergebe.

Mikroskopischer Befund: (van Gieson-Färbung)

Bei mikroskopischer Betrachtung zeigt sich der Überzug der Defekte aus zellreichem, fibrillärem Bindegewebe bestehend, das aus den Markräumen hervorgegangen, dieselben nach außen abschließt und den Knochenbälkchen eng anliegt. In der Tiefe ist an einzelnen Stellen metaplastische Knorpelbildung zu konstatieren. Diesem organisierten Gewebsüberzug an der Oberfläche des Defektes ist jüngeres, sehr zellreiches Gewebe unregelmäßig aufgelagert. Der an den Defekt angrenzende Gelenkknorpel ist nicht verändert. Die oberflächlichen Knochenbälkchen zeigen, wenn auch stellenweis verschieden deutlich, Kernfärbung und sind vielfach eingesäumt von stark gefärbten, großen Zellen, zweifellosen Osteoblasten. Daneben finden sich vereinzelt Riesenzellen und geringe Gefäßbildung in den Markräumen. Das Mark ist nahe der Oberfläche reich an lymphoiden Zellen, sonst ohne Besonderheit.

II. Brauner, kurzhaariger Hund. 1½ Jahre alt.

Operationen unter Blutleere.

3.) 29. 4. 04. Eröffnung des linken Carpalgelenks. Absprengung zweier wie bei I. gestielter Knorpelknochenstücke aus der Gelenkfläche des Radius. Verschluß der Wunde wie oben. Heilung p. pr. i. mit normaler Beweglichkeit im Gelenk.

4.) 14. 5. 04. Rechtes Carpalgelenk: dieselbe Operation. Heilung ebenfalls p. pr. i. mit voller Gelenkfunktion. — Das Tier steht schon wenige Stunden nach der Operation auf allen Vieren, benutzt das jeweils operierte Bein schon nach 2—3 Tagen beim Laufen wieder, und zeigt keinerlei Störung im Allgemeinbefinden.

Getötet am 8. 6. 04. Beobachtungdauer: 40 bezw. 25 Tage.

Sektionsbefund: Im linken Gelenk zeigt sich nirgends ein freier Körper, dagegen die ausgesprengten Knorpelknochenstücke ohne nennenswerte Dislokation mit der Trennungsfläche verwachsen. An der vorderen Gelenkfläche markiert sich die Verwachsung durch je einen, hell weißlich glänzenden, bogenförmigen Streifen im mehr bläulichen Gelenkknorpel (s. nebenstehende Abbildung).

Im rechten Gelenk ist derselbe Befund. Auch hier sind beide Knorpelknochenstücke mit der Knochenbruchfläche vereinigt. Auch hier tritt auf der Gelenkfläche die Verbindung als zarter, weißer Streifen in dem bläulichen Knorpelüberzug auf.

III. Braune, weiß gezeichnete Hündin. 2 Jahre alt.

5.) u. 6.) Operationen unter Blutleere wie bei II.

18. 5. 04. Absprengung je zweier, gestielter Knorpelknochenstücke im linken und rechten Carpalgelenk gleichzeitig. Am zweiten Tage

nach der Operation stand das Tier wieder auf den Beinen und hatte den schweren Eingriff gut überwunden. — Heilung p. pr. i. mit voller Gelenkfunktion.

Getötet am 17. 6. 04. Beobachtungsdauer: 30 Tage.

Sektionsbefund in beiden Gelenken der gleiche und derselbe wie bei II, d. h. von einem freien Körper ist weder im linken noch im rechten Carpalgelenk etwas zu sehen, dagegen sind in beiden die abgesprengten Knorpelknochenstücke wie bei II. mit der Knochenbruchfläche verwachsen, auf dem Gelenkknorpelüberzug ist die Verbindung durch einen



Vergr. 3 : 1.

weißlich glänzenden Streifen gekennzeichnet. Der benachbarte Gelenkknorpel erscheint wie auch bei II. makroskopisch nicht verändert, Die mikroskopische Untersuchung sowohl der von II. wie von III. gewonnenen Präparate zeigt einen gleichartigen, je nach der Dauer der Beobachtung mehr oder minder weit vorgeschrittenen Heilungsvorgang an den Bruchstellen. — Die Präparate wurden teils mit Haematoxylin (Delafield)-Eosin, teils nach van Gieson gefärbt, und zeigen im Einzelnen folgende Besonderheiten:

Präparat a, von $II_4$ stammend, Beobachtungsdauer 25 Tage; nach van Gieson gefärbt: Die Verbindung des abgesprengten Knorpelknochenstücks mit der Trennungsfläche besteht aus einem zellreichen, fibrillären Bindegewebe, dessen Entstehung aus dem Mark des zentralen wie des peripheren abgesprengten Knochens durch die van Gieson-Färbung sehr gut veranschaulicht wird. In der Tiefe findet sich in größerer Ausdehnung metaplastische Knorpelbildung. Das Knochenmark in der Nähe des früheren Trennungsspaltes ist erfüllt von zahlreichen großen, lymphoiden Zellen mit verschieden gestalteten Kernen. Der Verschluß des Spaltes an der Oberfläche (Gelenkfläche) durch das Bindegewebe ist ein vollständiger, glatter. Der Gelenkknorpel in seiner Nachbarschaft zeigt keine nennenswerten Veränderungen, insbesondere ist die

Kernfärbung hier wie auch an den Knochenbälkchen des Fragments sehr deutlich.

Präparat b, von III stammend; Beobachtungsdauer 30 Tage. Hämatoxilin-Eosin-Färbung. Die Vereinigung ist auch hier eine bindegewebige und in derselben Weise (aus dem Mark) erfolgt wie im vorigen Präparat. Der Gelenkknorpel zeigt überall gute Kernfärbung, ebenso die Knochenbälkchen des Fragments. Aber diese sind hier von stark blau gefärbten Zellreihen umsäumt, die sich bei starker Vergrößerung in perlschnurartig aneinander gereihte Osteoblasten auflösen. Daneben finden sich namentlich am Rande kleinerer Knochenbälkchen mehrfach Einbuchtungen, Lacunen, mit vielkernigen Riesenzellen. Die Markräume in der Nachbarschaft des Spaltes sind zum Teil von lymphoiden Zellen erfüilt. zum Teil von einem ganz jungen Gewebe, dem Spindel- und Rundzellen eingelagert sind und in dem Gefäßbildung zu beobachten ist.

Prägarat c, von $II_3$ stammend. Beobachtungsdauer 40 Tage. Hämatoxilin-Eosin-Färbung. Der Befund ist der gleiche wie bei Präparat b: bindegewebige Vereinigung, Auftreten zahlreicher Riesenzellen und ebenso zahlreicher Osteoblasten, daneben ausgedehnte Gefäßneubildung, kurz ein Befund, wie er bei der Heilung der Knochenwunden bekannt ist, und der neuerdings durch experimentelle Untersuchungen besonders von Marchand,[15] Enderlen[16] u. a. näher studiert und beschrieben worden ist.

Ich will daher auf Einzelheiten der Wundheilung hier nicht näher eingehen, nur hervorheben, daß diese bindegewebige Heilung der „Fraktur“ aus dem Mark in allen Präparaten deutliche Tendenz zur Knochenneubildung zeigt, mag diese nun auf dem Wege der Knorpelmetaplasie oder durch die Tätigkeit der Osteoblasten direkt erfolgen, so daß ich hier mit Recht von einem myelogenen Bindegewebskallus sprechen kann, der zur Verheilung der abgesprengten Knorpelknochenstücke mit der Knochenbruchfläche geführt hat.

Zusammenfassend habe ich also bei meinen Versuchen folgendes Resultat gehabt: von 12 in 6 Tiergelenken gestielt erzeugten Knorpelknochenkörpern waren 4 (in 2 Gelenken) nach 46 bezw. 31 Tagen resorbiert, 8 (in 4 Gelenken) nach 25 bis 40 Tagen mit der Knochenbruchfläche verheilt. Im übrigen waren Veränderungen an den Gelenkflächen und den Gelenkkapseln nicht vorhanden.

Dieses Resultat: die Verheilung des abgesprengten Knorpelknochenstücks mit der Bruchfläche, ist neu und bemerkenswert. Denn einerseits war es a priori nicht leicht zu erwarten,

da man im Gegenteil glauben müßte, daß der Gelenkmechanismus — die ununterbrochenen Bewegungen der Gelenkflächen gegeneinander, plötzliche Druckwirkungen usw. — eine Wiederanheilung abgesprengter Stücke der Gelenkflächen verhindern würde; andrerseits schließt dieses Resultat m. E. den Kreis der Möglichkeiten, die man als Resultate der diesbezüglichen Tierexperimente überhaupt erwarten kann und auch erhalten hat. Ich muß deshalb auf die früheren Versuche noch etwas ausführlicher eingehen. Schon Hildebrand (a. a. O.) hatte, wie erwähnt, bald nach Veröffentlichung der genannten Königschen Arbeit versucht, durch Quetschung der Gelenkflächen infolge mäßiger Traumen, „die nicht primär gleich zu einer Abtrennung von Gelenkknorpel bezw. Knorpelknochen führen", Gelenkkörper zu erzeugen. Hildebrand benutzte Ziegenböcke zu seinen Versuchen und führte diese in der Weise aus, daß er an drei uneröffneten Gelenken von außen und an vier eröffneten Gelenken an den durch starke Beugung sich zugänglich gemachten Gelenkflächen mit einem „hammerähnlichen" Instrument starke Quetschung umschriebener Partien — durch Aufschlagen mit diesem Instrument — hervorzubringen sich bemühte. Das Resultat war nach einer Beobachtungszeit von 2 bis 9 Monaten in allen Fällen ein negatives, wie es Hildebrand freilich von vornherein erwartet hatte, und aus dem er, abgesehen davon, daß er die Bedigungen zur Lostrennung eines Knorpelstücks von der Gelenkoberfläche beim Menschen für viel günstigere hält als beim Ziegenbock, den Schluß zog, daß zum Zustandekommen der Loslösung traumatisch kontundierter Gelenkflächenteile prädisponierende Momente nötig sind, vielleicht durch das Trauma erst auszulösende Krankheitsprozesse, die aber, uns noch unbekannt, experimentell nicht geschaffen werden können.

Wenn man mit mir die Beobachtungsdauer in diesen Versuchen als ausreichend anerkennt, muß man zugeben, daß durch diese Resultate Hildebrands die Behauptung Königs von dem Vorkommen einer sich an ein Trauma anschließenden, also sekundären, dissecierenden Entzündung, die zur Ablösung der betroffenen Partie der Gelenkoberfläche führt (vgl. S. 449f. dieser Arbeit), nicht gestützt worden ist.

Weiter hat Hildebrand, allerdings in der Absicht, Studien über das Schicksal der freien Gelenkkörper, ihre Ernährung, Wachstum usw. zu machen (a. a. O.), den meinigen sehr ähnliche Versuche angestellt: er erzeugte nach Eröffnung des Gelenks „in 4 Gelenkflächen aus der Gelenkfläche 6 gestielte Körper, die teils aus Knorpel, teils aus Knorpelknochen bestanden. Diese 6 gestielten Körper waren nach 6 bezw. 7 Monaten total verschwunden“.

Meine Versuche sind in ganz ähnlicher Weise ausgeführt, nur mit dem schon hervorgehobenen Unterschied (vergl. S. 450), daß ich einen Periostknochenstiel bildete. Das Resultat ist das bereits mitgeteilte, 4 Knorpelknochenkörper waren völlig resorbiert, 8 mit der Trennungsfläche wieder verheilt.

Das Gesamtergebnis dieser Versuchsanordnung ist also — sowohl in den Hildebrandschen wie in meinen Fällen — einerseits völlige Resorption, andrerseits Verheilung mit der Trennungsfläche ohne auch mikroskopisch nachweisbare Zeichen eines entzündlichen Prozesses. Damit ist das Gegenteil von dem eingetreten, was die Königsche Behauptung hätte stützen können. Das Trauma hatte bei der eben genannten Versuchsanordnung soviel von der Gelenkoberfläche gelöst, daß die Knorpel- bezw. Knorpelknochenstücke zentral nur an einem dünnen Periost- bezw. Periostknochenstiel hingen. Ein entzündlich-dissezierender Prozeß hätte sehr bald diesen Zusammenhang gelöst und die Knorpelknochenstücke zu freien Gelenkkörpern gemacht. Auf diese Weise glaubte schon Kragelund (a. a. O.) die Entstehung der echten Gelenkkörper erklären zu müssen, nämlich durch das „Zusammenwirken eines Trauma und eines pathologischen Prozesses“ in Gestalt einer Ostitis, die den durch das Trauma in seiner Ernährung gestörten, abgesprengten Teil der Gelenkoberfläche zentral löst und so zur Gelenkausbildung führt. Aber dieser pathologische Prozeß blieb in den darauf gerichteten Versuchen (Hildebrand und Verf.) aus. Warum jedoch in dem einen Fall Resorption, in dem anderen Vereinigung des Knorpelknochenkörpers mit der Bruchfläche stattfand, dafür habe ich ebensowenig wie Hildebrand sichere Anhaltspunkte finden können. Für die von mir beobachteten Fälle mit Ausgang in Resorption glaube ich der

Anwesenheit des Blutergusses im Gelenk eine nicht unwesentliche Bedeutung beilegen zu müssen. Das Blut drängt die Knorpelknochenstücke von der Bruchfläche ab, der gefäßführende Stiel wird zum Teil vielleicht auch ganz in seiner Kontinuität getrennt, das peripherisch an ihm sitzende Fragment in seiner Ernährung gestört, infolgedessen nekrotisch, und schließlich zusammen mit dem Bluterguß resorbiert.

Auch Hildebrand ist der Ansicht, daß die Knorpelknochenkörper nur dann nicht resorbiert werden, wenn sie durch einen Gefäße führenden Stiel mit der Umgebung verbunden sind, eine Ansicht, der auch Börner (a. a. O.) beipflichtet.

Durch die so verschiedenartig als nur möglich ausgeführten Tierversuche ist es also nicht gelungen, einen — an ein Trauma sich anschließenden — dissezierenden Entzündungsprozeß und durch ihn freie Gelenkkörper zu erzeugen. Und da auch die mikroskopische Untersuchung der gewonnenen Resultate in keinem Falle irgendwelche entzündlichen Veränderungen erkennen ließ, so ergibt sich, daß das Vorkommen einer sekundären Osteochondritis dissecans im Königschen Sinne bisher nicht nachgewiesen worden ist.

Vielmehr bin ich der Überzeugung, daß nur ein Trauma zur Entstehung der echten, freien Gelenkkörper führt, sei es nun ein einmaliges, sofort zur totalen Absprengung eines Knorpelknochenstückes führendes, sei es ein mehrfaches, dem ersten jedenfalls in so kurzer Zeit folgendes, daß eine Verwachsung mit der Bruchfläche nicht erfolgen kann.

Diese Auffassung von der traumatischen Entstehung solcher Gelenkkörper ist um so mehr berechtigt, als Beweise für das Vorkommen einer primären „Osteochondritis dissecans", die nach König ebenfalls in einer Anzahl von Fällen zur Gelenkkörperbildung führt, nicht erbracht werden konnten. Und es ist von vornherein klar, daß auch hier nur der pathologische anatomische Beweis gelten kann. Schon Barth (a. a. O.) hat deshalb seine Untersuchungen darauf gerichtet, traumatische, experimentell erzeugte Gelenkkörper histologisch als solche zu erkennen und sie von den durch einen Sequestrationsprozeß gedachter Art (Osteochondritis dissecans) entstandenen zu

unterscheiden. Diese Unterscheidung wird nun sehr erschwert durch die sekundären Veränderungen, die vor allem der ausgesprengte Gelenkteil selbst erleidet. Aber bei genauer Berücksichtigung dieser Veränderungen kommt Barth durch histologischen Vergleich der experimentell von ihm am Tier erzeugten Gelenkkörper mit den klinisch beim Menschen gefundenen und durch Operation gewonnenen zu einem völlig übereinstimmenden Resultat, sowohl in den Fällen, wo ein Trauma in der Anamnese sichergestellt, als auch wo es nicht bekannt oder in Abrede gestellt war, wo also König eine entzündliche Entstehungsweise annimmt. Hier wie dort fand Barth, daß der Gelenkknorpel der ausgesprengten Knorpel- bezw. Knorpelknochenkörper am Leben bleibt, der knöcherne Anteil abstirbt, wobei es gleich ist, ob das ausgesprengte Stück frei im Gelenk bleibt oder mit der Gelenkwand verwächst. Er fand ferner, „daß die Bruchfläche des ausgesprengten Stückes ähnliche Veränderungen erleidet wie im Tierversuch: sie wird entweder durch ein osteoides oder noch häufiger durch ein Knorpelgewebe abgeschlossen, und von einem Bindegewebsmantel bedeckt“. Über die Herkunft dieser Gewebe meint Barth, daß in den Fällen, wo eine Verwachsung des Körpers mit der Gelenkwand besteht, von hier ein junges Gewebe in die Bruchfläche hineinwächst und sich zu Knorpel- und Knochengewebe organisiert. In den Fällen, wo keine Verbindung des Körpers mit der Gelenkwand nachweisbar ist, bleibt auch die Herkunft dieser Gewebe fraglich.

Schließlich weist Barth auf die große Neigung der freien und der gestielten, aber ungenügend vascularisierten Gelenkkörper zur Verkalkung und Petrifikation hin und erblickt darin einen wesentlichen Unterschied gegenüber den experimentell erzeugten Gelenkkörpern des Tierversuches.

Diese Beobachtungen Barths bestätigen neuerdings Schmieden (a. a. O.) und Börner (a. a. O.) auf Grund eigener Untersuchungen an einem größeren, klinisch gewonnenen Material von echten Gelenkkörpern. Beide konnten bei ihren mikroskopischen Untersuchungen niemals Zeichen eines entzündlichen Vorganges finden und verhalten sich beide ablehnend gegen das Vorkommen einer Osteochondritis disse-

cans; vielmehr teilen sie die Barthsche Anschauung von der traumatischen Entstehung der echten, freien Gelenkkörper.

Wenn allerdings Börner glaubt, daß „die Trennung der Gelenkkörper von der Gelenkfläche zunächst eine unvollständige sein und die völlige Lösung sehr lange Zeit in Anspruch nehmen kann“, so möchte ich ihn auf das Ergebnis meiner Versuche, die ja dieser Voraussetzung entsprechen, aufmerksam machen. Danach muß ich annehmen, daß der — also gestielte — Gelenkkörper, sofern die Lösung nicht verhältnismäßig schnell erfolgt, mit der Bruchfläche wieder verheilt, wenn er genügend ernährt ist. — Und ferner spricht dieses Resultat meiner Versuche: die Verheilung der gestielten Knorpelknochenstücke mit der Bruchfläche — gegen die Schmiedensche Annahme, „daß ein einfacher Einriß, ein Sprung in dem Knorpelüberzuge die Gelenkmausbildung anregen könne. Durch die Bewegungen wird in die Wunde beständig Synovia hineingepreßt, und die Reibung der gegenüberliegenden Flächen stellt ein weiteres, dauernd schädigendes Moment dar. Diese mechanischen Einflüsse kann man als eine kontinuierliche Reihe kleiner Traumen auffassen, die der kleinen Infraktion keine Ruhe zur Heilung lassen“. Schmieden glaubt, daß mit dem Gesagten „eine Reihe von Momenten namhaft gemacht sind, die es verständlich machen, daß man kein so übermäßiges Gewicht auf die Ansicht legen darf, Gelenkmäuse entständen nur durch ein sehr energisches Trauma“.

Auch meines Erachtens gehört durchaus nicht immer ein energisches Trauma dazu, Gelenkmäuse zu erzeugen. Aber wo wir einem geringfügigen Trauma eine so große Wirkung zuschreiben können, da müssen wir von seiten des betreffenden Gelenkes gewissermaßen ein Entgegenkommen, ein die Wirkung des Traumas begünstigendes, ja vielleicht überhaupt erst sie ermöglichendes Moment annehmen, die Disposition.

Bei einer systematisch von mir an 100 Leichen durchgeführten Untersuchung von 200 Kniegelenken glaube ich in bestimmten Veränderungen diese Dispositionen erblicken zu dürfen, um so mehr, als sie sich in Gelenken jugendlicher Personen fanden, bei denen wiederum echte Gelenkkörper vorzugsweise vorkommen. Ich fand diese Veränderungen denen

der Arthritis deformans ähnlich, aber mehr circumscript, vorzugsweise in der Fossa intercondyloid. femor. und am medialen Condylus; makroskopisch in Verfärbung, Erweichung und Aufquellung, mikroskopisch in grober Auffaserung, stellenweisem Schwund des Knorpels und eigenartigen Veränderungen in dem darunter liegenden Knochen bestehend.[1])

Daß an so veränderten Gelenkflächen schon ein geringes Trauma eine Absprengung von Knorpel oder Knorpelknochen bewirken kann, ist begreiflich. — Als sehr bemerkenswert kommt hinzu, daß diese Gelenkveränderungen sich auffallend oft[2]) bei jugendlichen, mit Tuberkulose behafteten Individuen fanden. Doch will ich gleich hervorheben, daß lokale, tuberkulöse Veränderungen oder Entzündungserscheinungen auch mikroskopisch nicht zu sehen waren.

Jedenfalls disponieren die genannten Veränderungen sehr zu einer traumatischen Entstehung von freien Gelenkkörpern und machen ihrerseits die Annahme eines dissezierenden Prozesses noch mehr überflüssig.

Das Gesamtresultat meiner Arbeit unter Berücksichtigung der neueren Literatur[3]) fasse ich in folgenden Sätzen zusammen:

1. Es gibt weder eine sekundäre noch eine primäre „Osteochondritis dissecans“.

2. Nur auf traumatischem Wege entstehen die echten. freien Gelenkkörper.

3. Es gibt zu einer traumatischen Entstehung von freien Körpern disponierende Gelenkveränderungen.

4. Diese disponierenden Gelenkveränderungen finden sich vorzugsweise bei mit Tuberkulose behafteten jugendlichen Individuen.

[1]) Da ich diese sehr interessanten Befunde in einer besonderen Publikation beschreiben will, begnüge ich mich hier, das zum Verständnis des vorliegenden Themas nötige mitgeteilt zu haben.

[2]) Zahlenmäßige Angaben sind in der angekündigten Publikation zu finden.

[3]) Die älteren zu diesem Thema gehörigen Fälle von Völker[17], Thiele[18], Weichselbaum[19], Flesch[20] u. a. sind in den neueren Arbeiten von Hildebrand, Barth, Schmieden und Börner zusammengestellt und näher gewürdigt und verweise ich auf diese

Zum Schluß erlaube ich mir, Herrn Geh.-Rat Orth für die Anregung zu dieser Arbeit und für die gütige Unterstützung bei derselben meinen ergebensten Dank zu sagen; ebenso Herrn Prof. Dr. Kaiserling für die Anfertigung des Photogramms ergebenst zu danken.

## Literatur.

1. König, Über freie Körper in den Gelenken. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1888, Bd. 27.
2. Barth, Die Entstehung und das Wachstum der freien Gelenkkörper. Archiv f. klin. Chir. 1898, Bd. 56.
3. Broca, Paul, Sur la nécrose des cartilages articulaires. Denkschrift zur Feier des zehnjährigen Stiftungsfestes des Vereins deutscher Ärzte in Paris. 1854.
4. Virchow, Geschwülste. Bd. 1.
5. Klein, Zur Geschichte der Entstehung der Gelenkmäuse. Dieses Archiv Bd. 29.
6. Paget, James, On the production of some of the loose bodies in joints. St. Bartholomäus-Hospital Reports Vol. VI. 1870.
7. Poncet, F., Des arthrophytes de genou. Revue de chirurg. T. II. 1882.
8. Poulet, A., und Vaillard, L., Archives de physiologie normale et patholog. 1885.
9. Kragelund, Studien über pathologische Anatomie und Pathogenese der Gelenkmäuse. Kopenhagen 1886. Vgl. Zentralbl. für Chir. 1887.
10. Schmieden, Ein Beitrag zur Lehre von den Gelenkmäusen. Archiv f. klin. Chir. 1900. Bd. 62.
11. Börner, E., Klinische und pathologisch-anatomische Beiträge zur Lehre von den Gelenkmäusen. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1903. Bd. 70.
12. Hildebrand, Experimenteller Beitrag zur Lehre von den freien Gelenkkörpern. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1896. Bd. 42.
13. König, Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Chirurgie. 1899. II.
14. Martens, Zur Kenntnis der Gelenkkörper. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1899. Bd. 53.
15. Marchand, F., Der Prozeß der Wundheilung mit Einschluß der Transplantation. (XIX.: Heilung der Kopfwunden). 1901.
16. Enderlen, Histologische Untersuchungen bei experimentell erzeugter Osteomyelitis. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1894. Bd. 52.
17. Völker, Ein Beitrag zur Frage von der Entstehung der knorpelig-knöchernen Gelenkmäuse. Archiv f. klin. Chir. 1888. Bd. 37.
18. Thiele, Beitrag zur Entstehung der freien Gelenkkörper. Inaug.-Diss. Bonn. 1879.

19. Weichselbaum, Zur Genesis der Gelenkkörper. Dieses Archiv 1873. Bd. 57.
20. Flesch, Demonstration zur Entstehungsgeschichte freier Gelenkkörper. Zentralbl. f. Chirurgie. Verhandlungen des Chirurgenkongresses. 1882.

---

# XXIII.
# Über das Aneurysma am Stamme der Pulmonalarterie.

(Aus dem Pathologischen Institut des städtischen Krankenhauses im Friedrichshain zu Berlin.)

Von

Max Lissauer.

---

Aneurysmatische Erweiterungen der kleineren Äste der Lungenarterie sind ein ziemlich häufiger Befund. Sie sind nie sehr groß, von Erbsen- bis höchstens Kirschgröße, selten größer, und finden sich meistens in Kavernen. Sie erlangen eine große klinische Bedeutung dadurch, daß sie bersten und durch Hämoptoe den Tod herbeiführen können, ein Ereignis, welches schon in sehr jugendlichem Alter eintreten kann, wie zwei Fälle zeigen, welche Henoch mitteilt, bei denen auf diese Weise ein Kind von zehn Monaten und ein anderes von vier Jahren starben.

Zu den größten Seltenheiten dagegen gehören die Aneurysmen am Stamm oder an den Hauptästen der Lungenarterie. Crisp erwähnt in einer Statistik über die Häufigkeit der Aneurysmen an den größeren Arterien unter 551 Fällen nur zweimal die Arteria pulmonalis. Da ich kürzlich in der Lage war, einen derartigen Fall, der auch sonst in mancher Beziehung Interessantes bietet, zu secieren, will ich ihn mitteilen, indem ich aus der Krankengeschichte und dem Sektionsprotokoll nur das Wesentliche erwähne.

Friedrich Ehrenberg, Arbeiter, 24 J.

Pat. hat Rhachitis, Masern und Lungenentzündung gehabt. Es bestanden schon längere Zeit Beschwerden, doch hat er stets arbeiten können. In den letzten Wochen stellten sich starke Atemnot, Herzklopfen

und Anfälle von Präcordialangst ein; daneben traten Kopfschmerzen, Schwindel, Flimmern vor den Augen auf.

Sehr kleiner, nur 1,45 m großer Mann von gracilem Knochenbau, zarter Muskulatur und geringem Ernährungszustand. Die Mutter ist angeblich ebenfalls sehr klein.

Die Venen des Halses sind erweitert und stark gefüllt. Es besteht starke Dyspnoe. Keine Oedeme. Über den Lungen überall voller Schall. Herzdämpfung stark verbreitert, sie reicht nach rechts bis etwa 1½ Querfinger jenseits des rechten Sternalrandes, nach links bis ein Querfinger außerhalb der Mammillarlinie. Die absolute Dämpfung beginnt oben am unteren Rande der 3. Rippe. Dieser verbreiterten Herzdämpfung sitzt oben eine relative Dämpfung über dem oberen Teil des Sternums, etwa bis zum oberen Rande der 2. Rippe reichend und etwas über den linken Sternalrand hinübergehend, auf. Der Spitzenstoß ist im 5. Intercostalraum in der Mammillarlinie fühl- und sichtbar. Die Herzaktion ist stark beschleunigt, aber im ganzen regelmäßig. Über allen Ostien hört man ein lautes, schabendes und sägendes systolisches Geräusch, das über dem Sternum am lautesten ist und an das sich über der Aorta noch ein diastolisches Geräusch anschließt.

Unter allgemeinen Stauungserscheinungen trat der Tod ein. Die Diagnose lautete auf Mitralinsuffizienz und -stenose.

Bei der Sektion finden sich 200 ccm einer klaren, hellgelben Flüssigkeit im Herzbeutel. Epikard und Perikard überall glatt und spiegelnd. Das Herz ist bedeutend vergrößert. Beide Ventrikel sind dilatiert und hypertrophiert, besonders stark ist die Hypertrophie des rechten Ventrikels, welche derartig ist, daß er fast ebenso dick ist, wie der linke. Die Dicke des linken Ventrikels mißt an der stärksten Stelle 2½ cm, die des rechten 2 cm. Am Ostium der Aorta finden sich nur zwei Klappen, welche gleich groß und zart sind. Unmittelbar über den Klappen der Art. pulm. findet sich eine hühnereigroße, sackförmige Ausbuchtung, an deren distalem Ende sich eine Stenose der Arterie findet, welche an der Abgangsstelle des offenen Ductus Botalli gelegen ist. Beide Äste der Art. pulm. sind so eng, daß kaum ein dünner Katheter hindurchgeht. Die Länge des Duct. Bot. beträgt 1,5 cm. Sein Durchmesser auf der Seite der Pulmonalis 6 mm, auf der Seite der Aorta 4 mm. Er ist aneurysmatisch erweitert. An seinen beiden Ostien befindet sich je eine Falte, welche die halbe Circumferenz einnimmt. Sie setzen beide an der nach dem Herzen zu gelegenen Seite an; die Höhe der am pulmonalen Ende gelegenen Falte beträgt 3½, der am aortalen Ende gelegenen 2½ mm in der Mitte. Nach der Seite nehmen die Falten an Höhe ab. In der Intima der Aorta finden sich zahlreiche weiße Striche und Flecken. Die Aorta ist eng; ihre Maße sind: im aufsteigenden Teil 4 cm, im absteigenden 3½ cm, im Brustteil 2¼ cm breit. Die Intercostalarterien gehen sehr unregelmäßig ab, die Weite ihrer Lumina ist sehr verschieden. Die Klappen der Pulmonalis sind am Rande verdickt. Im linken Ventrikel findet sich

an der vorderen Wand ein abnormer Sehnenfaden. Das Endokard ist an seiner hinteren Wand sehnig verdickt. In der Art. pulm. finden sich zahlreiche Verdickungen der Intima, welche sich auch auf die kleineren Gefäße erstrecken. Die Lungen sind beiderseits frei beweglich, in den Pleurahöhlen kein abnormer Inhalt. Beide Lungen sind stark emphysematös, besonders an den Rändern, wo sich stellenweise bis hühnereigroße Blasen finden. Im Zentrum sind die Lungen bluthaltig, besonders in den Unterlappen. Aus den Bronchien entleert sich auf Druck reichlich Schleim.

Sektionsdiagnose: Aneurysma trunci art. pulm. Stenosis art. pulm. Duct. Bot. apertus. Aneurysma ductus Bot. Dilatatio ventriculorum et atrii dextri. Hypertrophia ventriculorum. Endocarditis parietalis chron. ventriculi sin. Hydropericardium. Ascites. Emphysema bullosum. Bronchitis catarrhalis. Induratio rubra lienis, renum, hepatis. Cyanosis ventriculi et intestini. Aorta angusta. Hydrops anasarka.

Schon in der älteren Literatur finden wir das Aneurysma der Pulmonararterie beschrieben. Goldbeck zitiert aus ihr Eggerdes, Paré, Fabricius Hildanus und Andreas Caesalpinus. Bei Fredersdorff finde ich noch außer Paré zitiert Heurne, Ruysch und Lancisius. Doch sind diese Angaben alle nur von historischem Interesse, da sie zu ungenau sind, als daß sie verwertet werden könnten.

Der erste ausführlich beschriebene Fall findet sich im Jahre 1833 bei Hope. Bei einer 36jährigen Frau bestanden die Symptome hauptsächlich in einem sehr starken Sägegeräusch unterhalb der Schlüsselbeine und über der ganzen Herzgegend. Pulsation und Schwirren zwischen den Knorpeln der 2. und 3. Rippe an der linken Seite: hier fand sich eine kleine Prominenz. Die Diagnose wurde auf Hypertrophie und Dilatation des Herzens gestellt, ferner auf Erweiterung des Ursprungs der Aorta. Die Sektion ergab ein Aneurysma des Stammes der Pulmonalarterie. Herz hypertrophiert und dilatiert, besonders links. Aorta etwas verengert.

Der zweite Fall stammt von Dlauhy. Bei einem 22jährigen Mann, der schon längere Zeit herzleidend war, war die linke Seite der Brust mehr vorgewölbt als die rechte. Herzstoß zwischen 6. und 7. Rippe fühlbar. Die Sektion ergab Hypertrophie und Dilatation des Herzens, besonders rechts. Dicht über den Pulmonalklappen sitzt ein über walnußgroßes Aneurysma, welches in den Hauptbeutel perforiert war. Die Lungenarterie war bis in die feinsten Verzweigungen hinein stark arteriosklerotisch verändert.

Es folgt der Fall von Skoda. Bei einem 43jährigen Mann war über dem linken Ventrikel und an der Herzbasis ein sehr schwaches systolisches Blasen hörbar. Herz mäßig vergrößert. Die Sektion zeigte, daß die Lungenarterie zu einem gänseeigroßen Sack ausgedehnt war. Die beiden Hauptäste waren an ihrem Ursprunge aus dem Aneurysma bis

auf den Durchgang einer Rabenfederspule verengt. Rechter Ventrikel etwas dilatiert und hypertrophiert; linker normal.

Dann beschrieb Rokitansky ein fast enteneigroßes Aneurysma am Stamm der Art. pulm. bei Insuffizienz der Pulmonalklappen. Herz um das Doppelte vergrößert, rechter Ventrikel stark dilatiert und hypertrophiert. Die Aorta ascendens ist erweitert.

Gilewski stellte bei einem 28jährigen Mann, bei dem sich in der Herzgegend eine große Dämpfung, ferner eine Vorwölbung des 2. und 3. Intercostalraum links und hier systolisches Geräusch fand, die Diagnose auf Aneurysma der Art. pulm. Dieses wurde auch bei der Sektion von der Größe einer Apfelsine gefunden. Ferner eine starke Vergrößerung des Herzens, besonders Hypertrophie des rechten Ventrikels.

Corado Tomasi Crudeli fand bei der Sektion eines 43jährigen Mannes den Lungenarterienstamm aneurysmatisch erweitert. An der Abgangsstelle waren die Öffnungen der Pulmonalarterie durch hochgradige Sklerose verengt. Vergrößerung des Herzens, besonders rechts. Im Aneurysma keine Spuren einer Endarteriitis.

Lebert berichtet von einer 37jährigen Frau, bei welcher die Sektion außer einem Aneurysma der Pulmonalarterie eine verrucöse Endokarditis der Pulmonal- und Aortenklappen ergab; ebenso waren die Mitralklappen verändert. Die klinischen Symptome bestanden in einer Dämpfung im 1. und 2. Intercostalraum links, wo auch eine Pulsation zu sehen und zu fühlen ist. Hier war auch ein systolisches und diastolisches Geräusch zu hören.

Buchwald konnte bei einem 21jährigen Mädchen ein Aneurysma der Lungenarterie diagnostizieren. Die Sektion ergab außerdem einen offenen Ductus Botalli und Hypertrophie des Herzens, besonders links. Die klinischen Symptome bestanden außer einem blasenden Geräusch über der Pulmonalis in einer pulsatorischen Wellenbewegung im 2. linken Intercostalraum.

Ein Fall von Rosner, welcher sich öfter in der Literatur findet, gehört offenbar nicht hierher, worauf auch von Schrötter aufmerksam macht. Es handelt sich vermutlich um ausgeheilte Tuberkulose der Arterie mit Kalkablagerung, jedenfalls deutet nichts in der Beschreibung auf ein Aneurysma hin.

Sachs fand bei einer 21jährigen Frau eine aneurysmatische Erweiterung des Hauptastes der Lungenarterie für den linken Unterlappen und ein 2½ cm weites, ovales Aneurysma des rechten, unteren Astes. Die direkten Fortsetzungen der aneurysmatisch erweiterten Gefäße waren obliteriert. Ferner fand sich eine verrucöse Endokarditis an der Wurzel der Pulmonalarterie und an den Klappen. Der Ductus Botalli war weit offen.

Es folgen die Fälle von Hebb, welcher neben aneurysmatischer Erweiterung des Pulmonalarterienstammes ein Aneurysma des Ductus Botalli und sklerotische Verengerung der Äste der Pulmonalis fand, und von Kidd, welcher ein walnußgroßes Aneurysma beobachtete, welches

seinen Sitz an dem Lungenarterienast für den linken Unterlappen hatte. Der Ductus Botalli war offen. Es bestand eine verrucöse Endokarditis der Aortenklappen.

Storch beschreibt zwei Fälle. Der erste, bei einem 20jährigen Mann mit rechtsseitiger Skoliose, zeigte eine sackförmige Erweiterung des linken unteren Hauptastes der Lungenarterie mit Ruptur in den Hauptbronchus des unteren Lungenlappens. Hochgradige Zartheit der Arterien, besonders am Halse. Arteriosklerose der Art. pulm. Herz von normaler Größe. Foramen ovale offen. Der zweite, bei einer 73jährigen Frau, zeigte ein spindelförmiges Aneurysma des Stammes und der Hauptäste der Lungenarterie neben einer, sich bis in die kleineren Verzweigungen erstreckenden Arteriosklerose der Pulmonalis. Ferner fand sich Hypertrophie und Dilatation des Herzens, besonders rechts. Hochgradiges Lungenemphysem.

Kürzlich wurde ein Fall mitgeteilt von Krzyszkowki und Wiczkowski. Es handelt sich um ein 17jähriges Mädchen, bei dem sich außer einem Aneurysma am Sternum der Lungenarterie multiple Aneurysmen ihrer Verästelungen fanden. Arteriosklerose der Art. pulm. Offener Ductus Botalli. Klinisch bestand links vom Sternum Dämpfung vom Schlüsselbein bis zur 3. Rippe. In dieser Gegend ein deutliches systolisches Geräusch hörbar, ferner eine leichte Erschütterung sicht- und fühlbar. Hypertrophie und Dilatation der Ventrikel fehlten.

Der letzte Fall ist von Weischer beschrieben. Bei einer 82jährigen Frau bestand eine hochgradige Stenose des Ostium der Pulmonalarterie. Der Stamm der Lungenarterie bildet einen Sack von Mannsfaustgröße. Die Wand des Sackes ist dünn, die Intima unverändert. Das Herz ist hochgradig hypertrophiert, besonders der rechte Ventrikel, welcher auch dilatiert ist. Ductus Botalli geschlossen. Arteriosklerose der Aorta.

Wenden wir uns nach diesem kurzen Überblick über die Literatur zunächst der Frage zu, wie in unserem Falle das Aneurysma zustande gekommen ist, so werden wir zunächst die hochgradige Stenose der Hauptäste der Lungenarterie zu berücksichtigen haben.

Wir unterscheiden zwei Formen von Pulmonalstenose, die erworbene und die angeborene. Die erste Form ist ungemein selten, während die andere verhältnismäßig häufiger zur Beobachtung kommt. Nach von Schrötter sind von jenen Fällen, wo im späteren Leben der Stamm oder die Hauptäste der Lungenarterie Verengerungen erfahren haben, solche bekannt von Kompression durch ein Aortenaneurysma, ferner durch ein metastatisches Mediastinalkarzinom. Eine Stenose des Stammes, welche durch Gummata verursacht worden ist, ist beobachtet

worden. Durch Sklerose können in seltenen Fällen kleinere Pulmonalgefäße, durch Prozesse, welche mit Induration des Lungengewebes einhergehen, auch größere verengt werden.

In unserem Falle handelt es sich offenbar um eine angeborene Pulmonalstenose. Diese erlangt eine hervorragend praktische Bedeutung einmal dadurch, daß sie zu denjenigen Mißbildungen des Zirkulationsapparates gehört, welche das Leben für kürzere oder längere Zeit gestatten, und dann deshalb, weil sie unter den angeborenen Anomalien des Kreislaufsystems die überwiegende Mehrzahl bildet.

Kussmaul unterscheidet nach der Lokalisation Conusstenosen und Lungenarterienstenosen, welche für sich allein und zusammen vorkommen können. Meist zeigen sich gewisse Bildungshemmungen des Septum ventriculorum und atriorium, und hier hat H. Meyer zuerst darauf hingewiesen, daß hierin eine Folge der in der Bahn der Lungenarterie bestehenden Zirkulationsstörungen zu sehen ist. Besteht eine Pulmonalstenose bei noch nicht völlig geschlossenem Kammerseptum, so wird bei jeder Systole ein Teil des Blutes aus der rechten in die linke Kammer strömen und so die völlige Bildung des Septums, welches von der Spitze der ursprünglich einfachen Kammerhöhle nach oben emporwächst, verhindern. Auf gleiche Weise wird durch Stauung im rechten Vorhof der Schluß des Foramen ovale verhindert, wenn die Bildung des Septums schon weiter vorgeschritten ist. Nach dieser Theorie, von Kussmaul die Stauungstheorie genannt, kann man schließen, daß die Zeit der Entstehung der Pulmonalstenose in den Fällen, wo das Sept. ventriculorum geschlossen ist, in eine vom Beginn des dritten Foetalmonats anhebende Periode fällt, wo die Trennung der Kammerhöhlen vollzogen ist. Daß diese Fälle bedeutend seltener sind als die mit einem Defekt der Ventrikelscheidewand komplizierten, geht aus einer Statistik von Rauchfuss hervor, welcher unter 192 Fällen von Stenose und Atresie der Lungenarterie nur 21 Fälle mit geschlossener Kammerscheidewand fand; Stölker stellte 116 Fälle von angeborener Pulmonalstenose zusammen, worunter die Kammerscheidewand nur 15 mal vollkommen ausgebildet war. Ebenso ist das Foramen ovale meist offen, nach Kussmaul unter 53 Fällen 39 mal.

In unserem Falle ist nicht nur das Foramen ovale, sondern auch die Kammerscheidewand geschlossen, ein Umstand, der die Entscheidung der Frage, ob die Stenose wirklich angeboren oder erst nach der Geburt entstanden ist, erheblich erschwert. Doch spricht eine Reihe von Erscheinungen meiner Ansicht nach deutlich dafür, daß wir es hier mit einem kongenitalen Fehler zu tun haben.

Hierauf läßt zunächst das Offenbleiben des Ductus Botalli schließen. Dieses Merkmal spricht nach Kussmaul mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit für die Entstehung der Stenose in utero oder doch bald nach der Geburt. Die Pulmonalstenose ist hier ebenfalls das Primäre, das Offenbleiben des Ductus Botalli das Sekundäre, indem nämlich in diesem Falle die Lungen ihr Blut aus der Aorta durch den Ductus erhalten, wodurch seine Obliteration verhindert wird.

Ein zweites Kriterium ist darin zu sehen, daß sich am Ostium der Aorta nur zwei Klappen finden. Nach Orth[1]) wird diese Abnormität bei weitem häufiger an der Pulmonalis gefunden und spricht dann, wenn gleichzeitig eine Pulmonalstenose vorliegt, nach Kussmaul dafür, daß diese kongenital ist. Doch bin ich der Ansicht, daß sich auch in unserem Falle, wo sich die Mißbildung der Klappen an der Aorta findet, hieraus im Verein mit den anderen Veränderungen am Gefäßapparat auf eine mangelhafte Bildung des Zirkulationssystems schließen läßt, da Mißbildungen des Herzens häufig kombiniert sind mit solchen der Gefäße.

Schließlich spricht die enge Aorta dafür, daß die Anlage des Gefäßsystems eine mangelhafte ist. Rokitansky hat schon auf die Coincidenz von enger Aorta mit zurückgebliebener Entwicklung sowohl des ganzen Körpers, als auch der Sexualorgane aufmerksam gemacht. Virchow erklärt dies Zusammentreffen für durchaus nicht konstant. In unserem Falle ist die Kleinheit des Körpers auffallend, während die Sexualorgane, wie die mikroskopische Untersuchung ergeben hat, durchaus normal entwickelt waren.

[1]) Meine Angabe soll sich mehr auf die Vermehrung als auf die Verminderung der Semilunarsegel beziehen. Orth.

Wir haben uns also die Entstehung des Aneurysmas so zu erklären, daß durch die angeborene Enge der Lungenarterie der Blutdruck in ihr gesteigert wurde, so daß die Wand des Stammes schließlich dem Druck nicht mehr standhalten konnte. Die Blutdrucksteigerung führte weiter zu einer kolossalen Hypertrophie und Dilatation des rechten Ventrikels, welche später durch Stauung nach rückwärts den rechten Vorhof und den linken Ventrikel ebenfalls in dieser Weise veränderte.

Als eine weitere Folge des gesteigerten Blutdruckes ist die Arteriosklerose der Art. pulm. zu betrachten. Diese Affektion ist sehr selten, wie aus einem Häufigkeitsschema hervorgeht, welches von Schrötter nach Rokitansky und Huchard angibt. Sie wird an Seltenheit nur noch von der Arteriosklerose der Mesenterica, Colica, Coronaria ventriculi, Hepatica, Uterina und Spermatica übertroffen. Bei anderen Autoren findet sie sich überhaupt nicht in der Häufigkeitsreihe angegeben. Schon Dittrich und Bamberger sahen als Grund für die sklerotischen Prozesse in der Lungenarterie eine dauernde Drucksteigerung. Gerhardt macht auf diese Erscheinung bei Persistenz des Ductus Botalli aufmerksam und beschreibt drei Fälle. Nur bei einem von diesen fand sich noch neben der Arteriosklerose der Pulmonalarterie solche der Aorta, während man früher der Ansicht war, daß die Sklerose der Pulmonalarterie nur neben noch stärkerer der Aorta vorkommt. Brüning und neuerdings Torhorst haben eine größere Zahl von Lungenarterien untersucht und kommen zu dem Resultat, daß die Überlastung des Lungenkreislaufes der wesentlichste Faktor für die Entstehung der Sklerose der Pulmonalarterie ist.

Die aneurysmatische Erweiterung des offenen Ductus Botalli ist schon öfter in der Literatur beschrieben worden. Ein besonderes Interesse beanspruchen in unserem Fall die beiden Falten, welche sich an seinen beiden Ostien finden.

Während im foetalen Leben das Blut von der Pulmonalis durch den Ductus in die Aorta fließt, wird die Stromrichtung nach der Geburt umgekehrt. Sobald durch die Tätigkeit der Lungen der kleine Kreislauf hergestellt wird, sinkt der Blutdruck im rechten Herzen und in der Pulmonalis, während er im linken Herzen und in der Aorta steigt. Schon B. Schultze

hat darauf hingewiesen, daß das Blut nun von der Aorta nach der Pulmonalis fließen müßte, wenn nicht bis zur vollständigen Obliteration ein mechanischer Verschluß stattfindet. Diesen hat in neuerer Zeit Strassmann nachgewiesen, indem er durch Injektionsversuche zeigte, daß die oberhalb der Ductuseinmündung in der Aorta befindliche Falte nach den ersten Atemzügen sich klappenartig vor die Ductuseinmündung legt und sie so verschließt. So ist es auch verständlich, daß in den Fällen, wo die Zirkulationsverhältnisse im kleinen Kreislauf erschwert sind, wie bei Atelektase infolge nicht genügender Atmung und bei Pulmonalstenose, der in der Pulmonalis herrschende Druck zu groß ist, als daß der mechanische Verschluß durch den Überdruck der Aorta zustande kommen könnte. In jüngster Zeit hat Wagner drei Fälle veröffentlicht, in denen das Pulmonalende des offenen Ductus Botalli durch eine dünne Membran verschlossen war. In zwei Fällen war sie bläschenförmig in die Art. pulm. vorgetrieben. Eine Erklärung für diesen Verschluß kann Wagner nicht geben; er denkt an zwei Möglichkeiten. Entweder kann nach ihm der Verschluß in den ersten Tagen nach der Geburt entstanden sein, oder er ist in höherem Lebensalter gebildet.

Nach meiner Ansicht kann die Falte am Pulmonalende des Ductus die gleiche Funktion haben, wie die am aortalen Ende befindliche. Wenn nämlich nach Herstellung des kleinen Kreislaufes die Aorta gegen den Ductus durch die Falte, wie oben erwähnt, geschlossen ist, wird der Ductus weniger Blut enthalten, da es infolge der Aspiration nach den Lungen zu strömt. Es müßte aber immer ein Teil des Blutes in den nach der Aorta zu abgeschlossenen Ductus fließen, wodurch die Obliteration verhindert werden müßte. Da die Falte aber in unserem Falle ebenso wie am aortalen Ende mit dem freien Rande der Stromrichtung abgewendet ist, kann sie, genau wie an der Aorta, klappenartig durch den Blutdruck vor die Ductusmündung gelegt werden. Daß dies hier nicht geschehen konnte, liegt, wie oben schon gesagt, an der angeborenen Pulmonalstenose und den hierdurch bedingten Zirkulationsstörungen.

Ein bemerkenswerter Befund ist weiter in unserem Falle das mit Rücksicht auf das jugendliche Alter auffallende hoch-

gradige Lungenemphysem. Eine Erklärung hierfür glaube ich in der Pulmonalstenose zu finden, indem die dadurch bedingten Zirkulationsstörungen nach Grawitz nutritive Störungen des Lungengewebes zur Folge haben. Allerdings hat die mikroskopische Untersuchung der Lungen keine Abnahme der Zahl der elastischen Elemente ergeben, doch ist die funktionelle Schädigung nicht an eine nachweisbar mangelhafte Entwicklung gebunden. So sagt Strümpell: „Bei solchen im mittleren Lebensalter, ja zuweilen schon in der Jugend sich entwickelnden Emphysemen kann die Annahme einer angeborenen Schwäche der elastischen Elemente der Lungen nicht von der Hand gewiesen werden; dieselbe besteht wahrscheinlich in einer quantitativ oder qualitativ mangelhaften Entwicklung des elastischen Gewebes.“ Hoffmann erkennt ebenfalls die Zirkulationsstörung als fundamentale Schädigung bei Emphysem in gewissen Fällen an.

Um noch einmal einen kurzen Überblick über unseren Fall zu geben, so stellt sich uns das Kausalitätsverhältnis der einzelnen Krankheitserscheinungen so dar, daß es sich um eine angeborene Anomalie des Zirkulationssystems handelt, um eine Pulmonalstenose, eine enge Aorta mit kümmerlicher Entwicklung des ganzen Körpers, offenem Duct. Botalli und nur zwei Aortenklappen. Als weitere Folgen dieser mangelhaften Anlage sind infolge der dadurch bedingten Zirkulationsstörungen anzusehen das Aneurysma, die Arteriosklerose der Pulmonalarterie und das Emphysem.

Oft ist auf das gleichzeitige Vorkommen von Mißbildungen der Zirkulationsorgane mit Mißbildungen anderer Organe hingewiesen worden. So ist bei angeborener Pulmonalstenose nach Vierordt Hasenscharte und Bauchspalte von Stenosen, Polydaktylie an allen Extremitäten, Hasenscharte und Atresia ani von Rindfleisch gefunden worden. Leuch beschreibt einen Fall von angeborener Pulmonalstenose mit angeborener Taubstummheit, einen anderen Fall mit Ichthyosis congenita bei einem Kinde, dessen Schwester an derselben Affektion litt, während die Mutter einen Mitralfehler hatte. Leuch nimmt im ersten Fall hereditäre Einflüsse unbekannter Art an, während er im zweiten Fall die Erkrankung der Geschwister auf die bei der herzkranken

Mutter gestörten Zirkulationsverhältnisse zurückführt. Doch ist dieses ätiologische Moment ebenso unbewiesen, wie die Annahme von Eger, welcher für die Entstehung angeborener Herzkrankheiten Lues und Verwandtschaftsehe verantwortlich machen will.

Die Beschreibung eines zweiten Falles von Aneurysma am Stamme der Pulmonalartrie gebe ich nach einem Präparate aus der Sammlung des Instituts und erwähne auch hier aus der Krankengeschichte und dem Sektionsprotokoll nur das Wesentliche.

Frau Sander, 45 Jahr.

Ziemlich große, etwas abgemagerte Frau. Pat. ist schon seit Jahren herzkrank. Es besteht starke Dyspnoe und Cyanose.

Die Herzdämpfung beginnt am rechten Sternalrand und reicht bis zur linken Mammillarlinie. Spitzenstoß im 5. Intercostalraum. An der Spitze erscheint der erste Ton nicht rein; nach dem Sternum zu ist er von einem perisystolischen Geräusch begleitet. 2. Pulmonalton nicht accentuiert. Über der Tricuspidalis kein Geräusch zu hören. Auf dem Sternum in der Höhe der 3. Rippe ist ein ganz leises, blasendes diastolisches Geräusch zu hören, das nach rechts hin nicht zunimmt. Puls regelmäßig, klein. Diagnose: Insuff. et stenosis mitralis. Insuff. valvulae aort.

Die Sektion ergibt Folgendes:

Herz wenig größer als die Faust. Rechter Ventrikel stark dilatiert und hypertrophiert. Unmittelbar über den Klappen ist die Pulmonalarterie erweitert und bildet einen wallnußgroßen, links gelegenen Sack; seine Wände sind stark verdickt und innen mit thrombotischen Auflagerungen bedeckt. Der linke Ast der Art. pulm. ist vollständig obliteriert, seine Abgangsstelle durch eine dünne Membran und eine narbige Einziehung gekennzeichnet. Der rechte Ast ist verengt, so daß er nur für einen dünnen Katheter durchgängig ist. Seine Abgangsstelle ist mit Rauhigkeiten und warzigen Excrescenzen bedeckt. In den größeren Ästen der rechten Pulmonalarterie finden sich Thromben. Das For. ovale ist weit offen. Die Klappen des Herzens sind zart und schlußfähig.

Sektionsdiagnose: Aneurysma art. pulm. Obliteratio art. pulm. sin. Stenosis et thrombosis art. pulm. dext. Hypertrophia et dilatatio ventriculi dext. — Atheroma aortae. Infarctus lienis. Nephritis parenchym. Cyanosis hepatis.

Wie im ersten Falle, ist auch hier als Ursache für die Entstehung des Aneurysmas die Verengerung der Lungenarterie anzusehen. Auch hier scheint mir die Annahme, daß es sich um eine angeborene Stenose und Atresie der Pulmonalarterie handelt, berechtigt, wenn sich auch nicht so gravierende Gründe

dafür anführen lassen, wie bei dem ersten Fall. Zunächst deutet kein Symptom darauf hin, daß es sich hier um die bedeutend seltenere erworbene Stenose und Atresie der Pulmonalarterie handelt, für deren Zustandekommen oben die Ursachen angeführt sind. Ferner läßt sich mit der angeborenen Pulmonalstenose sehr gut in Einklang bringen das Offenbleiben des Foramen ovale, welches sich in einer großen Zahl von Fällen ohne genügende Erklärung findet, hier aber offenbar darauf zurückzuführen ist, daß der durch die Stenose im rechten Herzen gesteigerte Druck einen Schluß des Foramen ovale verhinderte. Das Alter der Pat. spricht auch nicht gegen die Annahme einer kongenitalen Affektion, indem, wie schon oben bemerkt, das Alter bei der angeborenen Stenose ein beträchtliches sein kann und auch bei der Atresie ein Alter von 37 Jahren von Voss beobachtet wurde. Die Atresie beschränkt sich noch zudem in unserem Falle auf den einen Hauptast der Arterie. Auch daß die linke Lunge nicht hypoplastisch ist, kann kein Einwand sein, denn nach Fräntzel wird in den Fällen, wo bei selbst völliger Obliteration der Pulmonalarterie der Ductus Botalli geschlossen gefunden wird, die Blutversorgung der Lungen durch eine vikariierende Dilatation der aus der Aorta stammenden Bronchialarterien ermöglicht.

Was die Ätiologie der in der Literatur angeführten Fälle betrifft, so werden verschiedene Momente dafür angeführt.

Angeborene Stenose des Pulmonalostiums finden wir bei Weischer als Ursache für das Aneurysma angegeben. Interessant ist in in diesem Falle das hohe Alter von 82 Jahren, welches die Patientin erreichte, und welches durchaus nicht gegen die Annahme einer kongenitalen Affektion spricht. Kussmaul macht darauf aufmerksam, daß aus der Zeit des Auftretens klinischer Symptome kein Schluß gezogen werden kann auf die Zeit des Entstehens des Leidens. Nach ihm betrug das Lebensalter bei einer unzweifelhaft angeborenen Pulmonalstenose 65 Jahre.

Offenen Ductus Botalli bei Aneurysma art. pulm. beschreiben Hebb, Kidd, Buchwald, Sachs, ferner Krzyszkowsky und Wiczkowski. In diesen Fällen ist die Ursache in der Blutdruckerhöhung zu finden, unter welcher die

Pulmonalis infolge der Kommunikation mit der Aorta steht, besonders wenn die Arterienwand noch durch arteriosklerotische Prozesse geschädigt ist, wie in einem Teil der Fälle. Die Arteriosklerose der Lungenarterie ohne offenen Ductus Botalli kommt als ätiologisches Moment in Betracht in den Fällen von Dlauhy, Wolfram und Storch. Während bei Dlauhy keine Ursache für die arteriosklerotischen Prozesse in der Pulmonalis zu finden ist, ist sie bei Wolfram offenbar in der Mitralinsuffizienz und -stenose und der hierdurch bedingten Stauung im kleinen Kreislauf zu sehen. Storch erklärt die Arteriosklerose in seinem ersten Falle durch eine rechtsseitige Skoliose, welche zu einer funktionellen Hypertrophie der linken Lunge und infolge dessen zu einer vermehrten Beanspruchung der Art. pulm. geführt hat. In seinem zweiten Falle bestand hochgradiges Emphysem, durch welches zahlreiche Kapillaren verödet waren, wodurch der Blutdruck im kleinen Kreislauf gesteigert war.

Bei Crudeli und Skoda finden sich die Hauptäste in den Abgangsstellen verengt, bei Crudeli besteht auch eine Arteriosklerose der Lungenarterie. In den übrigen Fällen von Hope, Gilewski, Lebert und Rokitansky ist keine Ätiologie für das Aneurysma angegeben.

Die Symptome eines Aneurysmas der Pulmonalarterie sind nach Gerhardt folgende: „Vorwölbung, Pulsation, systolisches Schwirren und umschriebene Perkussionsdämpfung am Sternalrande des zweiten und dritten linken Intercostalraumes und im entsprechenden Teile der Sternalgegend, ferner langgezogenes systolisches Geräusch an dieser Stelle. Aber die Geräusche der Aortenaneurysmen leiten in die Halsarterien sich gut fort, jene der Pulmonalarterie nicht; letzteren fehlt jeder Einfluß auf das Verhalten des Pulses der Körperarterien, der für die Aortenaneurysmen so charakteristisch ist.“

Die Diagnose konnte von sämtlichen Fällen nur zweimal, von Gilewski und Buchwald, gestellt werden. Aus dem von Skoda veröffentlichten Falle geht nicht mit Sicherheit hervor, wie sich hier die Diagnose verhält. Die Ansichten, ob eine sichere Diagnose gestellt werden kann, sind sehr geteilt, doch sprechen sich die meisten Autoren dagegen aus. Hope hält

eine Fehldiagnose für so gut wie ausgeschlossen, indem er zwar die Möglichkeit einer Verwechselung mit einem Aortenaneurysma zugibt, aber der Meinung ist, daß die Symptome eines Lungenarterienaneurysmas so charakteristisch sind, „daß bei gehöriger Aufmerksamkeit kaum eine Täuschung möglich ist". Nach ihm könnte ein Aortenaneurysma nie eine Pulsation zwischen der zweiten und dritten linken Rippe machen, da die Aorta zu weit nach rechts liegt. Demgegenüber ist zu bemerken, daß nach Krehl Aneurysmen der aufsteigenden Aorta und des Bogens, welche nach vorn zu liegen, in seltenen Fällen Dämpfung und Pulsation links vom Sternum machen können. Wenn daher Vierordt die klinischen Erscheinungen eines Aneurysma art. pulm. dahin zusammenfaßt, daß er sagt, es macht „so ziemlich dieselben Erscheinungen, wie ein Aneurysma aortae, nur links vom Sternum", so ist dieser Satz dahin einzuschränken, daß sich die oben erwähnten Symptome in seltenen Fällen links vom Sternum finden können, während es sich doch um ein Aortenaneurysma handelt.

Außer Gilewski und Buchwald wird von allen Autoren die Möglichkeit einer Diagnose bezweifelt. So ist Lebert der Ansicht, daß die Diagnose „gewöhnlich dunkel und unsicher bleiben wird". Romberg hält „die richtige Diagnose eines Lungenarterienaneurysma wohl meist für einen Zufall".

Schließlich will ich noch erwähnen, daß in der Veterinärmedizin ein hierher gehöriger Fall von Lustig beschrieben ist. Bei einem Pferde fand sich an der Lungenarterie in der Gegend des Ductus Botalli ein großes Aneurysma. Die Ventrikel waren stark hypertrophiert, besonders der rechte, welcher auch dilatiert war.

Herrn Prof. von Hansemann, meinem verehrten Chef, spreche ich für die Überlassung des Materials und das der Arbeit gewidmete Interesse meinen verbindlichsten Dank aus.

## Literatur.

Bamberger, Lehrb. d. Krankheiten des Herzens. 1857.
Brüning, Untersuchungen über d. Vorkommen von Angiosklerose im Lungenkreislauf. Zieglers Beiträge Bd. 30, 1901.
Buchwald, Aneurysma d. Stammes d. Art. pulm. Deutsche medizin. Wochenschr. 1878.

Corado Tomasi Crudeli, zit. bei Weischer.
Crisp, Von d. Krankheiten u. Verletzungen d. Blutgefäße. Aus d. Englischen übersetzt. Berlin 1848.
Dittrich, Über den Lännecschen Lungeninfarctus usw. Erlangen 1850.
Dlauhy, Aneurysma mit spontaner Berstung d. hinteren Wand d. Stammes d. Art. pulm. Vierteljahrschr. f. d. prakt. Hlkd. Prag 1848.
Eger, Bemerkungen zur Pathogenese u. Pathologie d. angeb. Herzfehler. Deutsche med. W. 1893.
Fräntzel, Vorlesungen über die Krankheiten d. Herzens. 1891.
Fredersdorff, De aneurysmate. 1728.
Gerhardt, Persistenz d. Ductus art. Bot. Jenaische Zeitschr. f. Med. und Naturw. 1867.
Gerhardt, Lehrb. d. Askultation u. Perkussion. Tübingen 1871.
Gilewski, Aneurysma art. pulm. usw. Wien. med. W. 1868.
Goldbeck, Beitr. zur Kenntnis d. inneren Thoraxaneurysmen. Diss. Gießen 1868.
Grawitz, Über Lungenemphysem. Deutsche med. W. 1892.
Hebb, zit. bei Weischer.
Henoch, Vorles. über Kinderkrankheiten. Berlin 1899.
Hoffmann, Emphysem u. Atelektase. Nothnagels spez. Patholog. u. Therapie.
Hope, Von d. Krankheiten d. Herzens u. d. großen Gefäße. Übersetzt v. Becker. Berlin 1833.
Kidd, zit. bei Weischer.
Krehl, in v. Mehrings Lehrb. d. inneren Med. 1901.
Krzyszkowski u. Wiczkowski, Aneurysma d. Pulmonalarterien usw. Wien. klin. W. 1902.
Kussmaul, Über angeb. Enge u. Verschluß d. Lungenarterienbahn. Zeitschr. f. rationelle Med. 1866.
Lebert, Aneurysma d. Lungenarterie usw. Berlin. klin W., 1876.
Leuch, Beitr. z. d. Krankheiten d. Pulmonalostium. Zeitschr. f. klin. Med. 1892.
Lustig, Ein Fall von Schwindel beim Pferde. Deutsche Zeitschr. f. Tiermed. u. vergleichende Patholog. 1878.
Meyer, H., Über angeb. Enge oder Verschluß d. Lungenarterienbahn. Dieses Arch. 1857. Bd. XII.
Orth, Lehrb. der spez. patholog. Anatomie. Bd. I, 1887.
Rokitansky, zit. nach Schmidts Jahrb., Bd. 82, 1854. Ref. d. Aufsatzes: Über einige d. wichtigsten Krankheiten d. Arterien.
Romberg, im Handb. d. prakt. Med. v. Ebstein-Schwalbe, 1899.
Rosner, Aneurysma d. r. Art. pulm. usw. Wien. med. W. 1889.
Sachs, Zur Kasuistik d. Gefäßerkrankungen. Dtsch. med. W. 1892.
v. Schrötter, Erkrankungen d. Gefäße, in Nothnagels spez. Patholog. u. Therapie.
Schultze, B. S., Der Scheintod Neugeborener. Jena 1871.

Skoda, Abhandlung über Perkussion u. Auskultation. Wien 1850.
Strassmann, P., Anatom. u. physiolog. Untersuchungen über den Blutkreislauf beim Neugeborenen. Arch. f. Gynäkolog. 1894.
Strümpell, Lehrb. der spez. Patholog. u. Therapie. Bd. I, 1897.
Stölker, Über angeb. Stenose d. Art. pulm. Diss. Bern 1864.
Storch, Über 2 Fälle v. Lungenarterienaneurysma. Diss. Breslau 1899.
Torhorst, Die histolog. Veränderungen bei d. Sklerose d. Pulmonalarterien. Diss. Marburg 1904.
Vierordt, Die angeborenen Herzkrankheiten, in Nothnagels spez. Patholog. u. Therapie.
Vierordt, Diagnostik d. inn. Krankheiten. 1888.
Wagner, Beitrag zur Pathologie d. Duct. arteriosus (Botalli). Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1903.
Weischer, Über d. Aneurysmen d. Art. pulm. Diss. Würzburg 1904.

# XXIV.

# Über die Wirkung des Allylsenföls auf Leber und Niere.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Halle a. S.)

Von

Dr. P. Meyer, Assistenten am Institut.

Bei der inneren Anwendung des Senfs, Sinapis alba und nigra, sowohl der Samen wie auch des Senfpulvers, sind heftiges Erbrechen, Nephritis, Gastroenteritis als Folgeerscheinung beobachtet worden. Das wirksame Prinzip im schwarzen Senf, auf den es im wesentlichen ankommt, ist das ätherische Senföl, Oleum Sinapis. auch Allylsenföl genannt. Es findet sich in den ölreichen Samen und bildet sich beim Zerstoßen derselben mit Wasser durch ein Ferment (Myrosin) aus dem Glykosid Myronsäure.[1])

Mitscherlichs[2]) Untersuchungen über das Senföl, auf dessen physikalische und chemische Eigenschaften hier des näheren nicht eingegangen werden kann, ergaben, daß Kaninchen

[1]) Tappeiner, H., Lehrbuch der Arzneimittellehre.
[2]) Mitscherlich, Über die Einwirkung der ätherischen Öle auf den tierischen Organismus. Berlin 1843. Preuß. Vereinszeitung.

bei größeren Gaben getötet werden. Nach Husemann[1]) fand Mitscherlich bei der Sektion der Kaninchen das Blut dunkel gefärbt, Nieren und Blase nicht entzündet, Magen und Dünndarm nur wenig entzündet, aber mit einer milchweißen Schicht abgestoßener Epithelien bedeckt. Atem und Urin zeigten den Geruch des Senföls. Über Leberveränderungen gibt Mitscherlich nichts an, ebenso finden sich bei ihm keine Angaben über pathologisch-anatomische Veränderungen der Organe bei dauernder oder wenigstens lange Zeit fortgesetzter Gabe von Senf, sei es in Körnerform, sei es als flüssiges Senföl.

Henze[2]) hat 1878 die Wirkung des ätherischen Senföls auf Tiere studiert und Blutdruckbestimmungen angestellt, sowie Änderungen der Respiration festgestellt.

Bei wiederholter Einführung einer $1/2$—1prozentigen Emulsion in den Magen sah er diffuse Rötung, größere Blutextravasate und kleinere Hämorrhagien im Magen und Coecum: auch in der Leber kommen bei chronischer Vergiftung mikroskopische bis stecknadelkopfgroße Blutungen vor. dagegen keine fettige Degeneration (zit. nach Virchow-Hirsch 1878 I, S. 431). Er sagt u. a.: „Die Leber ist meist hyperämisch, doch sonst in ihrem Gewebe nicht verändert, namentlich nicht fettig degeneriert."

In den Lehrbüchern der Toxikologie finden sich nirgends Untersuchungen über pathologisch-anatomische Veränderungen bei Einführung von Senföl.

Kunkel[3]) sah vom Magen, der kleine Gaben gut erträgt, nach großen Gaben sehr schwere Zufälle: Salivation. Schmerzen, Erbrechen, Durchfälle, dann Nierenreizung: Eiweiß und selbst Blut im Harn, auftreten.

Lewin[4]) spricht nur von Wirkungen auf die Respiration und das Herz; er erwähnt dazu im Magen und Darm Haemorrhagien und beim Menschen Nierenreizung.

[1]) Husemann, Handbuch der Toxikologie. Berlin 1862.
[2]) Henze, R., Versuche über das ätherische Senföl. Zentralblatt für die mediz. Wissensch. 24. S. 433.
[3]) Kunkel, Handbuch der Toxikologie. Jena 1901.
[4]) Lewin, Lehrbuch der Toxikologie 1897.

Jaksch[1]) erwähnt als anatomischen Befund nur eine Gastroenteritis, dazu symptomatologisch: toxische Nephritis, Herabsetzung der Körpertemperatur, Lungenoedem, schwerer Collaps.

Auf die Dermatitiden einzugehen, die bei äußerlicher Applikation entstehen können, ist hier nicht der Platz.

Dagegen möchte ich Tappeiners[2]) Untersuchungen über die Wirkung einiger Gifte auf den Leberegel nicht unerwähnt lassen: in alkalischer Kochsalzlösung macht Senföl 1 : 1000 den Leberegel nach 30—35 Minuten bewegungslos, und nach 50 Minuten tötet er ihn.

Im Jahre 1903 machte dann Carlau[3]) unter Koberts Leitung neue Versuche an Meerschweinchen und Kaninchen; er wendete das Allylsenföl mit Olivenöl gemengt an. Seine Untersuchungen erstreckten sich nur auf Veränderungen in der Leber.

Makroskopisch ergab die Leber nichts Besonderes; dagegen zeigte sie sich mikroskopisch verändert. In einem Präparat eines eingelegten Stückes Leber fand sich ein schon mit bloßem Auge sichtbarer Herd, der in vielen Schnitten wiederkehrte. In einigen Schnitten sieht man, wie von diesem Herd aus die Veränderung fortschreitet und gewissermaßen einen Ausläufer ins Gewebe weiterschickt. Die Kerne in dem Herd sind sehr schön, ebenso die Zellgrenzen vorzüglich erhalten und zu erkennen. Nur in allen Zellen ist das Protoplasma nicht färbbar. Am Rande dieses Herdes liegen viele zerstörte Kerne. Dasselbe Bild im Anfangsstadium sieht man noch weiter an mehreren Stellen. Ferner findet man oft Anhäufung von zugrunde gegangenen oder im Zugrundegehen begriffenen Zellkernen mitten im Lebergewebe, dazwischen häufig Blutaustritte. Schließlich fanden sich noch viele Herde in anderen Stücken, in denen die Kerne zerstört sind, das Protoplasma nicht färbbar ist, also unzweifelhaft nekrotische Herde, z. T. schon mit bloßem Auge im Präparat sichtbar.

1) Jaksch, „Die Vergiftungen" 1897 (Nothnagels spezielle Pathologie und Therapie).

2) Tappeiner, Münch. med. Wochenschr. 1901, No. 50.

3) Carlau, Ein Beitrag zur Kenntnis der Leberveränderungen durch Gifte. Inaug.-Diss. Rostock 1903, und im Bericht von Schimmel & Co., April 1904, „Wirken die Gewürze auf die Leber?"

Die Versuche an Kaninchen sind, wie Carlau selbst angibt, nicht ganz einwandfrei; Komplikationen mit Abscessen und Parasiten sind hierfür als Ursache anzusehen. Carlau glaubt aber als wahrscheinlich hinstellen zu können, daß das Allylsenföl, längere Zeit Meerschweinchen und Kaninchen injiciert, Entzündung und Nekrosen in der Leber der betreffenden Tiere zur Folge hat.

Dank der Anregung meines hochverehrten Chefs, Herrn Geheimrat Eberth, für die ich auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank aussprechen möchte, ging ich daran, diese Versuche nachzuprüfen. War es doch von einer gewissen Wichtigkeit, solche primären Leberzellnekrosen festzustellen, hervorgerufen durch eine fortgesetzte Zufuhr von Gewürzen oder wenigstens Stoffen, die in unseren gebräuchlichen Gewürzen vorhanden sind. Bei der Betrachtung der Lebercirrhose gehen bekanntlich die Meinungen auseinander: auf der einen Seite primäre Bindegewebswucherung, auf der anderen Seite primäre Leberzellnekrose, sekundäre Bindegewebsentwicklung. Letztere Ansicht wurde, wie bekannt, von Kretz auf der Breslauer Naturforscherversammlung als These aufgestellt. Es wäre also auch für die Pathologie der Lebercirrhose von gewissem Wert, wenn man z. B. durch Senfölzufuhr Nekrosen in der Leber erzeugen könnte.

Das Allylsenföl wendete ich in der gleichen Weise wie Carlau mit reinem Olivenöl gemischt an: zuerst wurde mit einer 0,02 Prozent, dann mit einer 0,2 Prozent Senföl enthaltenden Mischung gearbeitet.[1])

Als Versuchstier wählte ich das Meerschweinchen. Zuerst wurde beabsichtigt, für die Senfölzufuhr den Weg zu benutzen, welcher der Wirklichkeit am meisten entspricht, den Weg per os. Trotz vieler Bemühungen gelang es aber nicht, einigermaßen gleiche Mengen von Senföl in den Magen zu bringen.

[1]) Letztere Mischung wirkte bereits auf das menschliche Auge merklich ein; es traten jedesmal bei der Injektion Reizung der Conjunctiva und Tränen des Auges ein, verbunden mit einem längere Zeit anhaltenden Schmerzgefühl.

Von Wichtigkeit wäre es freilich gewesen, den Pfortaderblutstrom als Zugang zu benutzen — gerade für die Lebercirrhose. Zypkin[2]) macht darauf aufmerksam, wie verschieden die Wirkung eines der Leber zugeführten Giftes ist, je nachdem es mit der Pfortader vom Magen-Darmkanal aus oder mit der Arteria hepatica vom allgemeinen Aortensystem in die Leber gelangt. Er erläutert dieses an der Lebercirrhose, bei der er zwei Formen unterscheidet: 1. die circumscripte Form, 2. die diffuse Form.

Ist der zugeführte Alkohol ein fein oxydierbarer und wird er in so geringen Mengen genossen, daß ihn die Leber als Barriere schon völlig verarbeiten, d. h. vom übrigen Körper fernhalten kann, so ist die Folge für die Leber eine Phlebitis mit konsekutiver Periphlebitis (= portale Cirrhose). Anders wenn schwer oxydierbare Alkohole besonders in größerer Menge aufgenommen werden. Dann muß ein Teil des Alkohols der retinierenden Leberwirkung entgehen und ins Aortensystem gelangen. Jetzt wirkt er als allgemein-toxisches Agens: jetzt diffuse Cirrhose, Milzschwellung usw.

Wir mußten uns also entschließen, den zweiten Weg zu wählen; es wurde das Senföl subcutan gegeben. Ganz genau dosieren kann man auch auf diese Weise nicht, denn erstens fließt beim Herausziehen der Injektionsnadel ein Tröpfchen Öl aus der Einstichöffnung ab und zweitens wissen wir nicht, wieviel Öl unverändert unter der Haut liegen bleibt, wieviel resorbiert wird. Denn, wie ich hier gleich vorausschickend erwähnen möchte, es fanden sich bei der Sektion unter der Haut geringe Überreste und weiterhin fast konstant kleine und größere Abscesse, die zu den aseptischen Eiterungen zu zählen sind, wie man sie auch durch Quecksilber, Terpentin, Digitoxin, Bakterienproteïne usw. erzeugen kann.[1])

Das Befinden der Tiere war im ganzen gut, die Freßlust stets sehr rege.

[1]) Zypkin, dieses Archiv 174. Bd. Suppl.-Heft 1903.

[2]) Bei dem zweiten Versuchstier, bei welchem die Injektionen sehr lange Zeit durchgeführt wurden, die Gefahr einer Sekundärinfektion also bei weitem größer war, wurden in einem Absceß Staphylokokken (St. aureus) festgestellt.

Das Gewicht zeigte sich kaum von den Senfölinjektionen beeinflußt, wie aus folgenden Zahlen hervorgeht:

| Schwarzes Meerschweinchen. | Rotes Meerschweinchen. |
|---|---|
| 10./7. 495 g | 10./7. 515 g |
| 26./7. 540 „ | 26./7. 605 „ |
| 31./7. 532 „ | 31./7. 610 „ |
| 7./8. 550 „ | 7./8. 600 „ |
| 22./8. 590 „ | 22./8. 650 „ |
| 27./8. 509 „ | 29./8. 610 „ |
| | 9./9. 630 „ |
| | 18./9. 665 „ |
| | 24./9. 680 „ |
| | 4./10. 725 „ |
| | 3./11. 798 „ |
| | 13./11. 770 „ |

Was die Mengen des eingespritzten Senföls betrifft, so wurden bei beiden Tieren, Schwarz und Rot, zuerst 20 Tage je 0,002 g gegeben. Nachdem dann 12 Tage die Injektionen ausgesetzt waren, wurden beiden Tieren weitere 17 Tage lang je 0,002 g zugeführt. Jetzt wurde Schwarz getötet. Rot erhielt noch 45 Tage lang täglich 0,002 g eingespritzt. Dann wurde wiederum 23 Tage ausgesetzt und hierauf mit einer stärkeren Konzentration die Behandlung weitergeführt: Rot erhielt 12 Tage lang täglich 0,02 g eingespritzt, also eine zehnmal so konzentrierte Menge. Schwarz erhielt also in 37 Tagen 74 mg Senföl injiciert, Rot in 94 Tagen 404 mg.

Die lebensfrisch dem Körper entnommenen Organe Leber und Niere wurden in verschiedene Fixierungsflüssigkeiten gebracht; es kamen Formalin, Alkohol, Zenkersche Flüssigkeit und Osmiumsäure in Anwendung. Ferner wurde als Fixierungsmittel das von Klingmüller und Veiel[1]) benutzte Sublamin benutzt, und zwar in der auch von ihnen angewendeten fünfprozentigen Lösung. Um normale Kontrollpräparate zu besitzen, wurden gesunde Leber und Niere von nicht behandelten Meerschweinchen ebenfalls untersucht.

Die Tiere wurden sämtlich in der gleichen Tageszeit getötet, gegen Mittag, so daß der physiologisch-funktionelle Zu-

[1]) Klingmüller und Veiel, Zentralblatt für allg. Pathologie und patholog. Anatomie. XIV. Band. 1903.

stand der Zellen als bei allen Tieren gleich außer Betracht gelassen werden kann.

Makroskopisch zeigten Leber und Nieren keine Veränderung, insbesondere war von Herden, die auf eine Nekrose oder einen Parasiten schließen lassen konnten, nichts zu sehen.

Zur Färbung wurde besonders Hämalaun-Eosin angewendet, ferner das van Giesonsche Gemisch (z. T. in der von Weigert erst kürzlich veröffentlichten Methode[1]) und bei Osmiumpräparaten Safranin, ferner Sudan.

Mikroskopisch ergab sich folgendes:

In der Leber des Versuchstieres lassen die Zellen, ebenso wie es Carlau beschreibt, sehr deutliche Zellgrenzen erkennen. Ein Kern ist überall vorhanden; vom Protoplasma sind nur wenige körnige Massen sichtbar, so daß die Zellen teilweise wie gequollen aussehen. Fast das gleiche Bild haben wir aber auch in den Leberschnitten des normalen Meerschweinchens vor uns; nur das Protoplasma tritt bei diesen an Masse noch etwas mehr zurück. Wir können also bei dem mit Allylsenföl behandelten Tiere nur eine leichte körnige Protoplasmatrübung konstatieren, die an einzelnen Zellen besonders um den Kern lokalisiert erscheint. Am frischen, ungefärbt untersuchten Zellpräparat ist diese Trübung etwas deutlicher zu erkennen. Die Kerne sind überall deutlich gefärbt, von scharf begrenzter runder oder leicht ovaler Form, die Chromatinsubstanz tritt deutlich hervor; irgend welche Unterschiede in der Anordnung der Chromatinkörner sind nicht zu bemerken. Nirgends ist also ein Kernschwund, eine Kariolyse eingetreten. Auch eine Rundzellenanhäufung ist an keiner Stelle sichtbar. In sämtlichen gefärbten Schnitten lassen sich auch makroskopisch oder bei Lupenvergrößerung nirgends Herde entdecken, die durch ein anderes Tinktionsvermögen eine Veränderung der Zellkonstitution vermuten lassen. Bei den mit Osmiumsäure behandelten und mit Safranin nachgefärbten Schnitten lassen sich mehr oder weniger zahlreiche Fetttröpfchen erkennen, nirgends aber ist auch hier etwas von Kernschwund nachzuweisen. Im Vergleich mit einem von einer normalen Leber stammenden Präparat erscheinen die Fetttröpfchen bei dem mit Senföl behandelten Tiere vermehrt. Die Herkunft dieses Fettes nachzuweisen liegt nicht im Rahmen unserer Untersuchungen. Am interacinösen Gewebe, sowie an den Gallengängen ist keine Veränderung zu bemerken. Auch Blutaustritte wurden in keinem einzigen Präparat gefunden.

Ich kann also aus meinen Untersuchungen eine Entzündung oder eine Nekrose von Leberzellen unter dem Einfluß des Allylsenföls nicht feststellen, sondern finde nur eine sehr geringe trübe Schwellung der Leberzellen.

[1]) Weigert, Eine kleine Verbesserung der Hämatoxylin- van Gieson-Methode. Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie, Bd. XXI, H. 1, 1904.

Auch an dem Protoplasma der Nierenepithelien kann man nur sehr geringe Veränderungen bemerken: leichte Schwellung verbunden mit einer körnigen Trübung ist auch hier der einzige Befund, der als ein Unterschied von der normalen Niere zu notieren ist. Überall sind die Kerne deutlich gefärbt; auch in den Glomerulis, besonders im Kapselraum, ist nichts zu bemerken, was auf einen entzündlichen Prozeß schließen läßt.

Betreff des Sublamins als Fixierungsmittel möchte ich bemerken, daß es einen Vorzug vor dem Formalin in keiner Hinsicht besitzt. Dagegen bietet es gewisse Vorteile der gewöhnlichen Sublimatfixation gegenüber dar. Vor allem fehlen, wie auch Klingmüller und Veiel[1]) bereits feststellen konnten, die sonst mehr oder weniger störenden Niederschläge vollständig, und dann nehmen die mit Sublamin behandelten Präparate entschieden weit intensiver die Farbstoffe an, als man es bei Sublimat-, Zenker- usw, Präparaten zu sehen gewohnt ist.

Das Ergebnis meiner Untersuchungen fasse ich darin zusammen, daß ich im Gegensatz zu Carlau in der Leber eines mit Allylsenfölinjektionen behandelten Meerschweinchens keine Spur von einer Nekrose oder einer entzündlichen Veränderung feststellen kann. In der Leber wie in der Niere findet sich nur eine trübe Schwellung sehr geringen Grades.

---

# XXV.

# Über Gewebsveränderungen des verlagerten Hodens, Nebenhodens und Samenleiters.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg).

Von

Dr. M. Matsuoka,

früherem Assistenten an der Chirurgischen Klinik der Universität Tokyo.

(Hierzu Taf. XI).

---

Die Veränderungen des verlagerten oder transplantierten Hodengewebes sind von Hunter und anderen studiert worden, doch sind nicht alle Resultate übereinstimmend. Auf die An-

[1]) a. a. O.

regung von Herrn Professor Dr. Borst, dem ich hiermit für seine Liebenswürdigkeit meinen Dank ausspreche, habe ich die Frage mit einer besonderen Methode auf experimentellem Wege aufs neue in Angriff genommen. Ich hatte die Absicht, folgende zwei Fragen zu beantworten:

1. Welche Art von Gewebsveränderungen tritt in einem verlagerten Hoden und Nebenhoden auf?

2. Verhalten sich die Geschlechtszellen, die eine intensive physiologische Regenerationsfähigkeit besitzen, ähnlich wie die Somazellen?

Als Versuchstiere dienten mir junge gesunde Kaninchen; im ganzen standen sieben Kaninchen zur Verfügung. Die Operation wurde auf folgende Weise ausgeführt.

Das Kaninchen wurde in der Rückenlage befestigt und unter aseptischen resp. antiseptischen Kautelen führte ich einen etwa 3 cm langen Hautschnitt in senkrechter Richtung durch die Scrotaltasche, am Leistenringe beginnend. Nach der Spaltung der Tunica dartos, des M. cremaster und der Tunica vag. communis zog ich den Hoden heraus. Dann wurde bei einigen Fällen eine kleine Inzision der Tunica albuginea testis ohne Verletzung des Hodenparenchyms ausgeführt, um die Frage zu lösen, ob eine Gewebsentspannung einen Einfluß auf das Wachstum der Gewebselemente hat. Die Verlagerung des Hodens und seiner Anhänge geschah auf folgende Weise: Ich faßte einen Teil der Tunica albuginea testis mittels einer kleinen Kornzange und schob den Hoden und seine Anhänge in das subcutane Gewebe der Bauchdecke etwa 6 cm oberhalb des Ligamentum Poupartii. Nun löste man die Kornzange von der Tunica albuginea testis und zog sie wieder durch die Inzisionsöffnung der Scrotalwände nach außen heraus. Um den Hoden in seiner veränderten Lage zu fixieren, wurde die Tunica albuginea testis mit der Haut der betreffenden Region durch einige Nähte fixiert. Die Scrotalwunde wurde durch ein paar Nähte geschlossen.

In einigen Wochen nach der Verlagerung der Organe wurde das Vas deferens durchschnitten und es wurden ferner die Gefäße (A. spermatica interna und deferentialis und der Plexus venosus) unterbunden und durchschnitten. Dies wurde aus folgender Überlegung getan: Vielleicht waren die früheren Versuche von Hodenverlagerung deshalb von wenig Erfolg begleitet, weil die Ernährung des verlagerten Hodens eine ungenügende war. Ließ man aber den verlagerten Hoden einige Wochen im Zusammenhang mit seinen Gefäßen und löste diesen Zusammenhang erst sekundär, so konnte ein anderer Ablauf der Gewebsveränderungen erwartet werden.

Zur Verlagerung erwählte ich immer den rechtsseitigen Hoden und Nebenhoden. Ein übersichtliches Protokoll meiner Experimente ist folgendes:

| Versuchstier (Kaninchen) | Primäre Operation | Sekundäre Operation | Ausgang |
|---|---|---|---|
| 1 | 5. März 1904 | 26. März 1904 | 6. April 1904 getötet. |
| 2 | 7. „ 1904 | 26. „ 1904 | 2. Mai 1904 gestorben. |
| 3 | 7. „ 1904 | 28. „ 1904 | 17. April 1904 getötet. |
| 4 | 9. „ 1904 | 28. „ 1904 | 17. April 1904 gestorben. |
| 5 | 16. April 1904 | 16. Mai 1904 | 18. Juni 1904 gestorben. |
| 6 | 21. „ 1904 | 21. „ 1904 | 20. Juni 1904 getötet. |
| 7 | 23. „ 1004 | 14. Juni 1904 | 18. Juli 1904 gestorben. |

Zum Zwecke der histologischen Untersuchung fixierte ich teils in gesättigter Sublimatlösung, teils in Zenkerscher Flüssigkeit. Nach der Erhärtung in steigender Konzentration von Alkohol geschah die Einbettung in Paraffin. Zur Färbung nahm ich Hämatoxylin-Eosin, Hämatoxylin-Eisenalaun nach M. Heidenhain, Hämatoxylin-S.-Fuchsin-Pikrinsäure und Pyronin-Methylgrün-Resorcin, abgesehen von speziellen Färbemethoden. In den meisten Fällen ging der größte Teil des verlagerten Hodenparenchyms zugrunde; doch beim Fall 1 bemerkte ich eine ringförmige schwarzbräunlich tingierte peripherische und eine grauweiße zentrale Zone auf der Schnittfläche des verlagerten Hodens.

Was die feinere histologische Untersuchung beim Fall 1 betrifft, so war ein regressiver Vorgang der Samenepithelien und der interstitiellen Gewebselemente zu konstatieren. In der peripherischen Zone ist das Zwischengewebe mit Detritusmasse nebst geronnenem Blut, mit Chromatinbrocken und mit emigrierten und zum Teil zerfallenen Leukocyten durchsetzt. Viele Samenkanälchen gehen zugrunde; doch hier und da sieht man noch erhaltene Samenkanälchen, die bald verengert, bald erweitert sind. Ihr Lumen ist meistens angefüllt mit einer Masse, deren zentraler Teil aus homogenen, oft mit Spermatosomenköpfen durchsetzten scholligen Massen besteht und deren peripherischer Teil mit chromatinreiche, großblasige Kerne enthaltenden, mehrschichtigen Samenepithelien versehen ist. Die Wand des Samenkanälchens ist etwas verdickt und oft homogenisiert.

Die Blutgefäße sind mit Blutelementen gefüllt und ihre Wände zeigen sich mehr oder weniger homogenisiert. Der zentrale Teil der Schnittfläche des Samenkanälchens stellt eine etwas geringere Degenerationserscheinung dar als der peri-

pherische, schwärzlich braun gefärbte. Im interstitiellen Gewebe sind hier und da spärliche Chromatinbrocken unregelmäßig zerstreut. Die sog. Zwischenzellen kann man kaum nachweisen. Die Spermatogonien, Spermatocyten und selten Spermatiden sind zum Teil noch nachzuweisen. Das Protoplasma der an der Basalmembran zunächst stehenden Samenepithelien ist getrübt, deren Kerne vollständig verschwunden. Nach dem Zentrum des Samenkanälchens zu erscheint das Protoplasma der Epithelzellen resp. der Spermatogonien und Spermatocyten weniger getrübt; das Kernchromatin zeigt sich deutlich und ist etwas vermehrt. Das verflüssigte Protoplasma des Epithels konfluiert mit dem benachbarten und stellt so eine unregelmäßig geformte Masse dar. In fast allen Samenkanälchen geht die regelmäßige Ordnung und die feinere Struktur des Epithels verloren. Durch Verschmelzung der degenerierten Protoplasmamassen entstehen mannigfache Gebilde. Diese sind bald Baumästen ähnlich, bald netzförmig gestaltet, manchmal stellen sich riesenzellenähnliche Gebilde dar. Die Mitte des Lumens des Samenkanälchens ist meistens mit scholligen, chromatinlosen Protoplasmamassen gefüllt, in denen durch Methylgrün oder Hämatoxylin deutlich tingierte, unregelmäßig zerstreute Spermatozoenköpfe sich befinden. Hand in Hand mit der Degeneration des Zellprotoplasmas geht der Zerfall des Kernes. Das Chromatin der Spermatogonien, Spermatocyten, Spermatozoen und Spermatiden zeigt sich viel mehr widerstandsfähig als das der Sertolischen Zellen. Bei stärkerer Vergrößerung (Leitz, Ölimmersion $\frac{1}{12}$ und Ocular III oder V) sieht man stark angeschwollene Samenzellen. Die Grenze der Samenzellen gegen die benachbarten ist bald undeutlich, bald mit hellen, unregelmäßigen Lücken versehen; der Kern zeigt sich enorm groß, mit blaß gefärbtem, aufgequollenem Kernsaft und liegt meistens in der Mitte des Zellleibes. Die Kernmembran ist gegen den Zelleib deutlich konturiert. Unter den Samenzellen ist das Protoplasma der Spermatogonien und Spermatocyten besonders stark getrübt. Durch hochgradige Degeneration des Zellprotoplasmas zeigen sich die Samenzellen als homogene Schollen in vielen Samenkanälchen.

An vielen Stellen der letzteren verschmelzen die Samenzellen mit den benachbarten und bilden ein Protoplasmaklümpchen. In seinem Innern sieht man viele ovale aufgequollene membranlose Kerne. Im Innern des Kerns der Samenzellen läßt sich eine große Anzahl von tief gefärbten, ungleichmäßig dicken, dicht liegenden Chromatinkörnchen nachweisen. Diese letzteren sind bald maulbeer-, bald stäbchen-, bald sternförmig: sie verschmelzen oft zu einem Ganzen und bilden durch Hämatoxylin tief gefärbte Kügelchen. An anderen Stellen sieht man noch viele andere Degenerationsvorgänge des Chromatins im Innern des Kerns, auf die ich hier nicht genauer eingehen will. Beim glücklich verlaufenen Fall Nr. 2 zeigt das verlagerte Drüsengewebe eine eigentümliche Metamorphose. Im Zwischengewebe des Hodens sieht man zahlreiche, mit Blutelementen gefüllte, erweiterte Gefäße, besonders Venen und Kapillaren. Also handelt es sich um die genügende Blutversorgung im verlagerten Hodengewebe. Die Bindegewebszellen und -fasern sind gut erhalten. die sog. Zwischenzellen sind kaum nachzuweisen.

Die Gefäßendothelien sind oft proliferiert; in dem Lumen der Gefäße sieht man nebst den roten Blutkörperchen verschiedene Arten von ungleich großen Leukocyten, deren Kernform polymorph, rund, oval, gelappt, ringförmig oder verästelt ist. Die Lymphgefäße stellen sich sehr spärlich dar. Das Lumen der Hodenkanälchen zeigt keinen gleichmäßigen Durchmesser. An einigen Stellen konfluiert das Lumen mit dem nächststehenden und bildet einen kleinen cystischen Hohlraum, dessen Wand aus zwei Schichten, einer äußeren, aus fibrös verdicktem, kernarmen Bindegewebe, welches zum Teil höckerig in das Lumen frei hervorragende Septen bildet, und einer inneren, welche aus bald kubisch, bald kurzzylindrisch gestalteten, aneinander gedrängten, protoplasmaarmen, rückgebildeten Epithelzellen besteht. Diese Epithellage ist meistens einschichtig; doch in den Leisten ist sie mehrschichtig. Innerhalb des Lumen bemerkt man abgestoßene Samenepithelien und Verschmelzungsgebilde, die ich später erörtern werde. In sämtlichen Hodenkanälchen fehlen die Spermatozoen total und die Spermatiden finden sich auch sehr spär-

lich. Die Spermatocyten und Spermatogonien zeigen eine interessante Metamorphose. Das Epithel des Hodenkanälchens zeigt sich meistens ein- bis dreischichtig, das Lumen ist oft mit metamorphosierten Epithelien oder homogenen Sekretmassen gefüllt. Sertolische Zellen sind blaß gefärbt; der Kern ist groß und chromatinarm. Viele von diesen Zellen liegen der Membrana propria dicht an. Die Spermatogonien und Spermatocyten sind unregelmäßig angeordnet und liegen sehr oft frei in dem Lumen. Das Protoplasma der beiden letzteren Zellen nimmt an Masse zu; ihre Kerne sind angeschwollen und kolossal chromatinreich mit deutlichen Kerngerüsten versehen.

Was die feinere, mikroskopische Untersuchung der Samenepithelien der Hodenkanälchen in anderen Stellen betrifft, so zeigt sich Zerfall und Schwund des Kernes mit gleichzeitig eintretender Degeneration des Zellplasmas. Das letztere zeigt getrübtes Aussehen, das Kernchromatin zerfällt körnig und ist dunkelschwärzlich gefärbt, die Kerngerüste werden undeutlich und der Kontur der Kernmembran vollständig verwischt. In hochgradig degenerierten Samenepithelien wird das Kernchromatin unsichtbar, wahrscheinlich auf dem Wege der sogenannten Karyolyse; im Zellplasma bemerkt man bald mannigfaltige Figuren, bald helle Lücken. Ich sehe noch andere mannigfaltige Umbildungsfiguren sowohl in den Zellplasmen als auch in den Kernen; doch zeigen sich diese verschiedenen Figuren nicht in einer Zelle und einem Kerne. Wenn man verschiedene Bilder in dem Innern der Samenzellen genau verfolgt, dann kann man differente chromatokinetische Prozesse erkennen. Zuerst zerfällt das Kernchromatin fein- oder grobkörnig und es ist schwärzlich gefärbt. Diese Chromatinkörner liegen bald zentral-, bald peripheriewärts. Die Anordnung der Chromatinkörner ist meistens unregelmäßig. In einigen Samenepithelien sind die Chromatinkörner kernwandständig (Kernwandhyperchromatose). Die Form der zerfallenen Chromatinklümpchen ist mehr oder weniger rundlich und ungleichmäßig groß. In einer Epithelzelle bemerkt man ein an beiden Enden kolbig verdicktes, die Kernwand durchbohrendes Chromatinstäbchen. Ein Ende dieses letzteren liegt im Kernsaft und ein anderes im Zellplasma, während der mittlere

schmale Teil desselben in der Kernmembran stecken bleibt (Kernwandsprossung). Im noch fortgeschrittenen Stadium des regressiven Prozesses der Samenepithelien geht die Kernmembran verloren; die fragmentierten Chromatinkörnchen sind im Zellplasma unregelmäßig zerstreut. Also handelt es sich um die sogenannte Karyorrhexis. Eine noch interessantere Veränderung ist die Verschmelzung der Samenepithelien. In sämtlichen Hodenkanälchen der Schnittfläche des Hodens sieht man eine Verschmelzung des Zellprotoplasmas mit dem benachbarten und eine Entstehung von Gebilden, die den Riesenzellen oder Phagocyten ähnlich erscheinen. Zunächst schwellen die Zellen an und ihre Kerne verdichten sich. Die auf diese Weise veränderten Zelle verschmelzen mit den nächststehenden. Die Verschmelzungskonturen zeigen sich anfangs sehr deutlich, aber später verschwinden sie spurlos. In den Vereinigungssphären findet man oft helle Figuren oder netzartig anastomosierende Protoplasmagerüste. Die Größe der Vereinigungssphäre schwankt bedeutend; diese letztere ist bald uni-, bald multinucleär. Die Lagerung der Kerne ist sehr unregelmäßig: sie sind bald in dem Zentrum, bald in der Peripherie der Sphäre. Den Samenepithelien und Vereinigungsgebilden fehlen oft ihre Kerne und sie zeigen homogene Kugeln. In anderen Gebilden schrumpfen die Chromatinkugeln zusammen und sie werden oft winzig klein. Die Form der veränderten Samenepithelien und der Vereinigungssphären ist mehr oder weniger kugelig. Es ist sehr bemerkenswert, daß metamorphosierte Samenepithelien eine große Tendenz haben, Zelle zu Zelle, Sphäre zu Sphäre zu vereinigen. Bei den Fällen 3, 4, 5, 6 und 7 meiner Experimente verfiel das verlagerte Hodengewebe der Nekrose und es zeigte histologisch ganz identische Veränderung, wie beim Fall 1, die ich hier nicht wiederholen will. Vergleichen wir den Befund von dem Fall 2 mit demselben von den übrigen, so wissen wir, daß der Unterschied zwischen den beiden nur gradual ist. Im Fall 2 verlieren mehr und mehr die Samenkanälchen die normale Anordnung der Zellen; die Kerne haben nicht mehr das typische Aussehen der normalen und sie degenerieren teils durch Karyorrhexis, teils durch Karyolyse. Die

Spermatozoen sind gar nicht mehr ausgebildet, während man solche in den anderen (Fall 1, 3, 4, 5, 6 und 7) sieht. Also in den anderen Fällen mehr rasch eintretende Nekrose und im Fall 2 langsame Umbildung unter Aufgabe der Spermatogenese und schließliche Degeneration.

Nach einfacher Verlagerung des Hodens beim erwachsenen Menschen bemerkte Gotard[1]) eine Abnahme des Volumens und eine Verminderung der Konsistenz des Organes, während sein feinerer Bau unverändert blieb. Dagegen beobachteten Goubaux und Follin[2]) bei dem retinierten Hoden des Menschen fettige Degeneration der Samenepithelien, die schließlich zugrunde gingen.

Monod und Arthaud[3]) berichteten, daß beim Kaninchen Bildung der Spermatozoen im Samenkanälchen vorhanden war, aber hier und da granulierte Samenepithelien, ferner Sklerose der Blutgefäße und Verdickung der Tunica albuginea und des Corpus Highmori.

Bezançon[4]) fand beim Menschen Atrophie des verlagerten Hodens, besonders deutlich im späteren Lebensalter.

Stilling[5]) bemerkte eine Atrophie beim in die Fossa iliaca verlagerten Hoden des Kaninchens. Im Hodenkanälchen sah er nur eine aus reduzierten Samenepithelien bestehende protoplasmatische Masse. Die Zwischenzellen, die im Beginn des Prozesses Fettropfen enthalten, vermehrten sich später ein wenig.

Obolensky[6]) resezierte bei Hunden und Kaninchen den N. spermaticus in der einen Seite ohne Verletzung der Gefäße; nach diesem operativen Eingriff gingen die Hodenkanälchen zugrunde. Die Exstirpation des Vas deferens wurde zuerst von Cooper,[7]) später von Curling, Gosselin und Godard unternommen. Diese Forscher bemerkten keine nachteilige

1) Gotard, Etudes sur la Monorchidie et la Cryptorchidie chez l'homme. Paris 1857. Zitiert nach Stilling.

2) Goubaux und Follin, Mémoire sur la cryptorchidie chez l'homme et les principeaux animaux domestiques. 1855. Zitiert nach Stilling.

3) Monod und Arthaud, Contribution à l'étude des altérations du testicule ectopique et de leurs conséquences. Arch. gén. de Médecine, 1887, Vol. II.

4) Bezançon, Etude sur l'éctopie testiculaire du jeune âge et son traitement. Paris 1892. Zitiert nach Stilling.

5) Stilling, Versuche über die Atrophie des verlagerten Hoden. Zieglers Beiträge XV.

6) Obolensky, Hodenveränderungen nach Durchschneidung des N. spermaticus. Centralblatt für die medizinischen Wissenschaften. 1867. Nr. 32.

7) Cooper, Die Krankheiten der Hoden.

Folge im Hodengewebe. Die histologische Untersuchung fehlt. Brissaud[1]) ligierte das Vas deferens beim Kaninchen und fand eine ausgesprochene Atrophie der Samenkanälchen am 38. Tage. Keine genauere mikroskopische Untersuchung. Berthold[2]) unternahm eine Transplantation des Hodens bei Hähnen. Er kastrierte den Hoden der einen Seite bei zwei jungen Hähnen und reponierte denjenigen der anderen Seite in die Bauchhöhle; bei zwei anderen kastrierte er den Hoden an beiden Seiten und brachte wechselweise je einen Hoden des einen Hahns in die Bauchhöhle des anderen ein. Nach zwei Monaten fand er bei den beiden ersten den verpflanzten Hoden um die Hälfte vergrößert und mit zahlreichen Blutgefäßen versehen. In dem Lumen der deutlich entwickelten Samenkanälchen befand sich eine weißliche, mit größeren und kleineren Zellen vermischte Flüssigkeit. Spermatozoen waren nicht zu finden. Beim zweiten Paare war der verpflanzte Hoden an der Vorderfläche des Colon nach 6 Monaten verwachsen; beim Durchschneiden entleerte sich eine weißliche, milchig aussehende Flüssigkeit von der Beschaffenheit und dem Geruch des normalen Hahnensamens. Die mikroskopische Untersuchung des letzterwähnten flüssigen Inhalts gab zahlreiche sich bewegende Spermatozoen mit größeren und kleineren Zellen kombiniert. Es fehlt eine genauere histologische Beschreibung des transplantierten Hodengewebes. Mantegazza und Foà[3]) transplantierten den Hoden der Frösche teils unter die Bauchhaut, teils in den Lymphsack. Der erstere fand lebende Spermatozoen noch nach 70 Tagen, während der zweite nach einem Monate das Absterben des Hodens bis auf die äußerste Peripherie mit den zum Teile noch lebenden Spermatozoen bemerkte. Keine genauere histologische Beschreibung vom veränderten Hodengewebe. Göbell[4]) transplantierte den Hoden in die Bauchhöhle bei jungen Meerschweinchen. Schon nach 2 Tagen ging der allergrößte Teil des Hodens bis auf einzelne Hodenkanälchen am äußersten Rande durch Nekrose zugrunde. Ein halbiertes Hodenstück. in die Bauchhöhle transplantiert, ist auch am 5. Tage total abgestorben. Bei der Transplantation kleinerer Stücke in die Banchhöhle fand er nur die erhaltenen Samenkanälchen an der Peripherie. Ribbert[5]) implantierte ein kleines Hodenstück in eine Lymphdrüse und auch in die vordere Augenkammer bei Kaninchen und auch

[1]) Brissaud, Archives de Physiologie. 1880.

[2]) Berthold, Transplantation der Hoden. Müllers Archiv f. Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medizin. 1849.

[3]) Foà, Sul trapiantamento dei testicoli. Rivista di Biol. generale 4/5, Vol. III. 1901.

[4]) Göbell, Versuche über Transplantation des Hodens in die Bauchhöhle. Zentralblatt f. path. Anatomie Nr. 18/19. 1898.

[5]) Ribbert, Über Veränderungen transplantierter Gewebe. Archiv f. Entwicklungsmechanik der Organismen. Bd. VI. 1897. — Derselbe, Über Transplantation von Ovarium, Hoden und Mamma. Ebenda. Bd. VII. 1898.

Meerschweinchen; die Samenkanälchen zeigten Vereinfachung ihres Baues, während eine indifferente Zellart an der Membrana propria übrig geblieben ist. In einem letzten Versuch nähte er einen Hoden am Peritonaeum bei alten und jungen Kaninchen an. Die schließliche Folge der Replantation der Hodensubstanz war die Nekrose der letzteren. Bei der Implantation eines Hodenstückes in das Nierenparenchym fand Lubarsch[1]) mit einfacher Epithelschicht ausgekleidete Lumina der Samenkanälchen in der 4. bis 5. Woche. Herlitzka[2]) transplantierte einen Hoden des Triton in die Bauchhöhle eines weiblichen oder eines anderen männlichen Tieres; schließlich degenerierte die Hodensubstanz und sie wurde durch gefäßhaltiges Bindegewebe ersetzt. Bouin[3]) ligierte und resecierte dann das Vas deferens oder injicierte Chlorzinklösung in den Nebenhoden bei erwachsenen Meerschweinchen. Er fand regressive Veränderung der Samenepithelien in einer bestimmten Reihenfolge. Die widerstandsfähigsten waren die Spermatogonien und besonders die Sertolischen Zellen.

Das Resultat meiner Experimente war rasch eintretende Nekrose der Hodensubstanz. Es handelte sich um die Färbung des Protoplasmas und den Zerfall des Kernchromatins von Samenepithelien. Das widerstandsfähigste Chromatin war das des Spermatosomenkopfes, diesem zunächst stand das Kernchromatin von Spermatogonien und Spermatocyten und am schwächsten von allen war dasselbe von Sertolischen Zellen und Spermatiden. Der letzterwähnte Befund meiner Untersuchung weicht von dem Bouins ab. Einen interessanten Unterschied bemerkte ich bei meinem Fall Nr. 2. Es handelte sich um unregelmäßig geformte und ungleichmäßig große Lumina der Samenkanälchen. Die Zahl der Epithelien war stark vermindert. Damit begannen eine Auflockerung der Verbindung der Samenepithelien, eine Vermehrung ihres Protoplasmas und eine Verschmelzung des Kernchromatins.

Noch interessanter ist eine Bildung von großen, protoplasmareichen, kugelig gestalteten mono- oder multinucleären

[1]) Lubarsch, Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft. Versammlung zu Düsseldorf. 1. 1898. — Derselbe, Zur Lehre von den Geschwülsten und Infektionskrankheiten. 1899.

[2]) Herlitzka, Ricerche sul trapiantamento dei testicoli. Archiv f. Entwicklungsmechanik der Organismen. Bd. IX, 1.

[3]) Bouin, Etudes sur l'évolution normale et l'involution du tube séminifére, I et II part. Archives d'anatomie microscopique T. 1. 1897.

Zellen — Verschmelzungssphären —, die den Riesenzellen oder Phagocyten sehr ähnlich sind. Es fragte sich nun, ob die obenerwähnte Umwandlung der Samenepithelien beim Fall Nr. 2 entweder eine Rückbildung oder eine unvollständige Regeneration ist. Bei der Transplantation des Hodengewebes bemerkte Ribbert[1]) das Fehlen der Sertolischen Zellen und und Spermatogonien, aber eine Ausbildung der indifferenten Zellart. Diese Umwandlungen betrachtete er als „Entdifferenzierung oder Rückbildung auf eine frühere Entwicklungsstufe." Nach Marchands[2]) Anschauung ist es „ein Zeichen einer unvollkommenen Regeneration und nicht eine einfache Rückbildung der vorhandenen Elemente." Bei meinem Fall beobachtete ich eine eigentümliche Metamorphose der Samenepithelien.

Während die Samenepithelien eine Metamorphose (beim Fall Nr. 2) oder eine Degeneration (bei den Fällen Nr. 1, 3, 4, 5, 6 und 7) zeigen, findet sich das Rete testis wenig abnorm. An einem Präparate von Fall Nr. 2 sieht man die Schnittfläche des Rete testis. Es handelt sich um ungleichmäßige Lumina, die mit bald kubischen, bald kurz zylindrischen, bald abgeplatteten Epithelien an den Kanalwänden versehen sind. In den Lumina befinden sich die von der Drüsenwand gelockerten, dann fortgeschwemmten Samenepithelien, Vereinigungssphären oder Degenerationsmassen der Zellelemente. Zunächst der Epithellage findet man eine dünnere Membrana propria, die aus (einen schmalen Kern enthaltenden) dicht anliegenden Zellen besteht. Das interstitielle Bindegewebe enthält zahlreiche, mit Blutelementen gefüllte Gefäße, in denen verschieden große Leukocyten sich befinden. Im Zwischengewebe sieht man auch hier und da spärliche, durch Unnasches polychromes Methylenblau gut tingierte Plasmazellen. Auf der Schnittfläche der Ductuli efferentes testis sieht man bald rundliche, bald ovale, bald buchtige Lumina. Die Membrana propria besteht aus mit einem schmalen Kern versehenen, mehrschichtigen, circulär verlaufenden Fasern, die mit Eosin tiefer gefärbt sind. Außerhalb der Membrana propria befindet

[1]) Ribbert, a. a. O.

[2]) Marchand, Der Prozeß der Wundheilung mit Einschluß der Transplantation. Deutsche Chirurgie, Lief. 16. 1901.

sich sehr gefäßreiches interstitielles Gewebe. Die Gefäße sind meistens mit Blutelementen gefüllt. Die innere Wand der Ductuli efferentes testis ist mit einreihigen, kurz zylindrischen Epithelien ausgekleidet, deren Kern bald rundlich, bald länglich oval ist. Die Zellen liegen dicht der Basalmembran an; der Kern befindet sich in der äußeren Hälfte der Epithelien und sitzt bald quer, bald senkrecht, bald schräg auf der Lumenwand. Die innere, nach dem freien Raum gerichtete Epithelhälfte ist leicht granuliert. Durch das Zusammenfließen der Sekretmasse ist ein homogener Saum auf der Epithelschicht gebildet. Sowohl an der freien Fläche, wie auch in dem Zellleibe des Epithels befinden sich hier und da kugelige, durch Eosin tiefer als das Protoplasma gefärbte, homogene Sekrettropfen. Im Querschnitt des Ductus efferens testis sieht man oft einige Epithelien, die von der Wand der Ductuli efferentes testis und Tubuli contorti testis abgelöst sind. Im Ductus efferens testis sind die Epithelien nicht immer einschichtig; aber in den Epithelleisten finden sie sich mehrschichtig. Der Ductus epididymidis zeigt eine geringe Veränderung wie die Ductuli efferentes testis. Der Durchmesser des ersteren Kanals ist etwas kürzer als der des Ductus efferens testis. An der Kanalwand des Ductus epididymidis zeigt sich die dünne, schwach entwickelte, hell rosarot gefärbte Membrana propria. Die Fasern in der letzteren reihen sich sehr locker aneinander und der Kern zeigt sich mehr oder weniger spindelig. Das Zwischengewebe ist schmal und gefäßarm; es ist durch Eosin besonders tiefrot gefärbt. Die Fasern stehen dicht aneinander; die Kerne sind schmal verlängert. Das Epithel besteht aus zwei Schichten, aus einer inneren von hoch zylindrisch gebildeten und einer äußeren mit abgeplatteten, hier und da nur spärlich vorhandenen Zellen. Die letzteren enthalten runde Kerne in ihrem Innern und liegen dicht an der Membrana propria. Bei etwas stärkerer Vergrößerung (Leitz, Ölimmersion $\frac{1}{12}$ und Ocular V) kann man in der inneren Epithelschicht zwei Arten von Zellen — eine breitere und eine schmälere — unterscheiden. Das Protoplasma der ersteren zeigt granulierte Beschaffenheit mit dem großen, hellen, gut konturierten, ovalen Kern versehen; sie ist etwa dreimal

so hoch als die andere. Der Zelleib des zweiten schmalen Epithels ist auch leicht granuliert; das Kernchromatin zeigt sich schmal uud verlängert und auch verdichtet. In beiden Epithelien liegt der Kern meistens peripherisch, oft in der Mitte oder weiter nach innen. Außer granulierter Beschaffenheit zeigt der Zelleib bald netzähnliche Figuren, bald helle durch Hämatoxylin oder Eosin ungefärbte Stellen in seinem Innern. In den Epithelleisten sind die Epithelien doch mehrschichtig. Flimmerhaare des Epithels sind nicht nachzuweisen. Diese sind wahrscheinlich entweder durch Verschmelzung in ein homogenes Gebilde übergegangen oder infolge der Behandlung abgefallen. Die Cuticula ist auch verwischt: die freie Fläche der Zellen trägt bald konische, bald kolbige, bald zapfenförmige, durch Eosin diffus gefärbte homogene Sekrettropfen, die meistens durch schmale Stiele verbunden sind. Aus dem oben erwähnten histologischen Befunde können wir zwei Funktionsstadien in den Epithelien unterscheiden. Eine große protoplasmareiche, stark granulierte, mit aufgequollenem, hellem, ovalem Kern versehene Zelle ist im Sekretionsstadium, während eine schmale, verlängerte, deren Protoplasma getrübt und deren Kernchromatin verdichtet ist, sich im Füllungsstadium befindet. Wie Hammer[1]) und Spangoro[2]) einen zeitlichen und funktionellen Wechsel des Epithels vom Ductus epididymidis annahmen, bemerkte ich auch zwei verschiedene funktionelle Phasen im Epithel bei meinem Verlagerungsexperiment. Aus dem letzterwähnten Befunde ist es zweifellos festgestellt, daß die Epithelien des verlagerten Ductus epididymidis noch sekretionsfähig waren. Die Sekretmasse des Epithels liegt oft frei in dem Lumen des Kanälchens; bei fixiertem Präparate zeigt sie sich als ein geronnenes, kugeliges homogenes Gebilde. Im Zelleib sieht man nicht häufig ein ziemlich großes, helles Gebilde, das wahr-

[1]) Hammer, Über Sekretionserscheinungen im Nebenhoden des Hundes. Archiv für Anat. u. Entwicklungsgesch. His' Festschrift, Supplem., 1897.

[2]) Spangoro, Über die histologischen Veränderungen des Hodens, Nebenhodens und Samenleiters von Geburt an bis zum Greisenalter. Anat. Hefte. 40. Heft. 1901.

scheinlich durch Quellung des Protoplasmas entstanden zu sein scheint. Je größer das Volum dieses Gebildes ist, desto mehr drängt es die benachbarten Teile nach außen; der Kern liegt oft in der Mitte, aber auch an der Peripherie des Zellleibes. Die Sekretmasse bildet zuweilen eine Schicht auf der freien Fläche der Epithelschicht. Die Struktur der Übergangsstelle des Ductus epididymidis in den Ductus deferens (beim Fall Nr. 2) ist noch gut erhalten. Es handelt sich um 2—3 erweiterte Kanälchen. Ihre äußere Wand besteht aus gelockerten, jungen mehrschichtigen Bindegewebsfasern, die mit einem länglich-ovalen Kern versehen sind. Diese Schicht ragt oft nach dem Innern des Lumen faltig hervor. Das Epithel ist zweischichtig. Die innere kurz zylindrische Zelle ist ziemlich dicht angereiht; ihr Zelleib zeigt sich etwas getrübt und der Kern ist deutlich konturiert in runder oder ovaler Form. Die Basalzellen findet man nur spärlich und abgeplattet. Im Innern des Lumen sieht man eine geringe Menge Sekrettropfen und einige abgestoßene Epithelien. Außen von der oben erwähnten bindegewebigen äußern Schicht liegt eine gut entwickelte, circuläre Muskelfaserschicht. Bei der Färbung in Methylgrün-Pyronin-Resorcinlösung zeigt das Präparat scharfe tinktionelle Differenzierung zwischen Bindegewebs- und Muskelfasern. Die ersteren erscheinen hellrot, schwachrot, während die letzteren durch Methylgrün tief gefärbt sind.

Werfen wir einen Rückblick auf die oben erwähnten histologischen Beschreibungen der Struktur des Rete testis, Ductus efferens testis, Ductus epididymidis und dessen Übergangsstelle, so sehen wir, daß diese alle noch ziemlich intakt geblieben sind. Ich will nochmals das Resultat meines Experimentes in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Bei primärer subcutaner Verlagerung des ganzen Hodens und einer nach Wochen erfolgenden secundären Unterbindung und Durchschneidung des Vas deferens und der Gefäße ging das Hodengewebe bei 6 Fällen auf dem Wege der Nekrose zugrunde;

2. aber der Schwund des Hodengewebes trat nicht immer ein. Bei einem Fall (Nr. 2) erfuhren die Samenepithelien eine

eigenartige Metamorphose. Über die Ursachen dieser Metamorphose werden mir erst fortgesetzte Untersuchungen Aufschlüsse geben.

3. In sämtlichen Fällen meines Versuches waren Rete testis, Ductus efferens testis, Ductus epididymidis und dessen Übergangsstelle relativ intakt geblieben. Es haben also meine Versuche aufs neue den Satz bestätigt, daß ein Organ, je komplizierter sein Bau und je höher es funktionell differenziert ist, bei einer Verlagerung um so rascher und intensiver eine regressive Veränderung seiner spezifischen Elemente erfährt.

## Erklärung der Abbildungen auf Taf. XI.

Aus dem Fall 2. Fixierung nach Zenker, Paraffineinbettung, Hämatoxylin-Eosin, Kanadabalsam. Vergr. 800 fach.

a Beginn der Verschmelzung der drei Samenepithelien. Im Zellplasma der zwei rechtsliegenden Epithelien reichliche schwarz gefärbte, unregelmäßig zerstreute, rundliche, bald feine, bald grobe Chromatinkörner und verschwindende Kernmembran. Die normalen Strukturen der Epithelzellen schwinden vollständig. Der Kern der linksliegenden Samenzelle enthält wand- und mittelständige Chromatinkörner in seinem Innern, die durch Chromatingerüste miteinander verbunden sind.

b Vereinigungsgebilde, mit drei großen kugeligen Kernen versehen.

c Samenzelle. Kernwandständige Chromatinkörner; man sieht einen in der Kernwand steckenden stäbchenförmigen Chromatinkörper.

d Spermatide; in ihrem Innern eine helle Lücke und vier Chromatinklümpchen.

e Spermatogonie. Das Schwinden der Kernwand, im Zentrum des Zellplasmas zwei parallele, an beiden Enden kolbig verdickte Chromatinstäbchen.

f Beginn der Vereinigung der zwei hypertrophischen Spermatocyten.

g Dasselbe, in ihren Innern unregelmäßige Chromatinfiguren.

h Verschmelzung der drei Spermatogonien.

i Hypertrophische Spermatogonie. Verschwinden der Kernwand. Netzartige Vacuolenbildung und unregelmäßig zerstreute Chromatinkörner.

j Birnförmige hypertrophische Spermatogonie. Verschwinden der Kernwand. An dem peripherischen Teil des Zellplasmas ein ringförmiger Haufen der feineren Chromatinkörner. In einer Hälfte des zentralen Teils der Zelle unregelmäßige helle Lücken und

in der anderen Hälfte desselben sichelförmige, verdichtete Chromatinmasse.

k Birnförmiger Spermatocyt. Die Kernmembran ist sehr deutlich. Hyperchromatose mit Protoplasmaentartung.

l Vereinigung der zwei Spermatocyten. Verschwinden der Kernmembran, Trübung des Zellplasmas und im Innern ungleichmäßig fragmentierte Chromatinkörner.

m Vergrößerter Spermatocyt. Helle Lücken und kugelige Chromatinkörner.

n Derselbe. Trübung des Zellplasmas und sichelförmiges, verdichtetes Chromatin.

o Vergrößerte Spermatide.

p Vereinigung der zwei Spermatiden.

q Normal aussehende Sertolische Zelle.

---

# XXVI.

## Der primäre Leberkrebs,

### zugleich ein Beitrag zur Histogenese des Krebses.

(Aus dem Pathologischen Institut des Stadtkrankenhauses [Strecker Memorial Laboratory] zu New-York.) [1])

Von

Horst Oertel.

(Hierzu 4 Abbildungen im Text.)

In dem Streite der Parteien über das Wesen der krebsigen Neubildungen hat sich, wie schon früher auf anderen Gebieten der Pathologie, in der Forschungsweise neuerdings eine Richtung geltend gemacht, die unter dem Banne der parasitären Denkungsweise stehend, weniger Gewicht auf die Histogenese als auf den Krankheitserreger legt. Indem man also dem Parasiten selbst nachsucht, gibt man sich vielfach der Meinung hin, daß damit das Wesen der Krankheit erklärt, die letzte Ursache dieser Krankheit klargestellt sei.

Diese Richtung pathologischer Forschung haben andere Krankheiten gleichfalls durchgemacht oder befinden sich noch

[1]) Mit Unterstützung des „Rockefeller Institute of Medical Research“.

darin: man ist allerseits bemüht gewesen, spezifische Krankheitsursache und die Krankheit selbst als ein Ganzes darzustellen, so daß es einmal schien, als ob man in der Ätiologie gewissermaßen den Schlüssel zur Pathologie besäße.

Allein hier hat bereits eine Reaktion begonnen, denn man ist mehr und mehr davon überzeugt worden, daß eine derartige direkte Abhängigkeit und Spezifizität nicht existiere, daß vielmehr die Mannigfaltigkeit der Veränderungen im Körper, die in ihrer Summe das, was wir als Krankheit bezeichnen, ausmacht, von noch ganz anderen Verhältnissen mit abhängig ist, daß also zur Erklärung des Wesens der Krankheit die Auffindung spezifischer Krankheitserreger nicht ausreicht.

Und so kommt es, daß die Histogenese als eine Grundlage der Erklärung krankhafter Veränderungen auch wieder da ins Recht getreten ist, wo man sie schon zu entbehren glaubte.

Auch auf dem Gebiete der malignen Geschwülste ist es wünschenswert, daß diese Tatsache wieder zur vollen Würdigung gelangt und man sich nicht, trotz warnender Stimmen, einseitiger ätiologischer Forschung hingibt. Eine solche einseitige Auffassung des Problems würde hier ebensowenig Früchte tragen, wie sie das bei anderen Krankheiten getan hat: das Wesen der Krankheit bliebe uns dabei immer noch verschlossen. Auch hier müssen die Ergebnisse histogenetischer Studien ergänzend wieder eingreifen, nicht, wie dies immer wieder geschieht, der ätiologischen Richtung geradezu gegenübergestellt werden.

In diesem Sinne unternehme ich es, über einige Beobachtungen zu berichten, die ich an einem Falle von primärem Leberkrebs, der im hiesigen Institut zur Sektion kam, anzustellen in der Lage war, die teilweise altes bestätigen, ergänzen oder zu anderer Auffassung führen, im einzelnen wohl auch neues bieten. Die immerhin große Seltenheit dieser Tumoren, wie auch der Umstand, daß unser Fall sich in einem verhältnismäßig frühen Stadium der Krebsentwicklung befand, und noch andere, unten näher zu beschreibende Eigentümlichkeiten beanspruchen für ihn besonderes Interesse.

Auf die diesbezügliche Literatur näher einzugehen liegt

hier nicht in meiner Absicht. Dies ist bereits von anderer Seite gründlich getan worden, auch sind wohl die Ansichten über die Entstehung dieser Geschwülste hinreichend bekannt und bedürfen keiner Repetition. Ich gehe deshalb sofort zur Beschreibung meines Falles über.



Fig. 1.
Gut entwickelte krebsige Wucherung in der Leber.
Teilweise erhaltenes ikterisches und degeneriertes Leberläppchen im Zentrum.
Unabhängige Gallengangwucherung im Bindegewebe.

Krankengeschichte. Patient G. E., 51 Jahre, Deutscher von Geburt, wurde am 15. Februar 1904 in das hiesige Stadtkrankenhaus aufgenommen und auf die zweite medizinische Klinik (Oberarzt Dr. U. B. Potter) gelegt. Er klagt über kolikartige Leibschmerzen, die seit zwei Wochen bestehen. Pat. will früher immer gesund gewesen sein. Er ist Kutscher. Potus und Lues wird geleugnet, auch kann er sich keiner Kinderkrankheiten erinnern. Vor zwölf Jahren machte er einen Typhus durch und seitdem mehrere Anfälle von Gelenkrheumatismus. Vor zwei Wochen wurde Pat. plötzlich in der Nacht durch heftige Kolikschmerzen aufgeweckt, die auf Druck etwas nachgaben. Seitdem kehren sie häufig zurück, der Hauptsitz ist im Epigastrium, von wo aus sie in das rechte

Hypochondrium ausstrahlen. Zweimal wurden die Schmerzen von Erbrechen begleitet, auch besteht mehr oder weniger häufiges Sodbrennen und Trockenheit im Munde; dabei Verstopfung und Flatulenz, aber kein Kopfschmerz. Gelbsucht hat er nie gehabt.

Pat. ist gut genährt. Von seiten der Lungen und des Herzens ist nichts Besonderes nachweisbar. Epigastrium gespannt und schmerzhaft, eine Geschwulst nicht fühlbar. Leberdämpfung vom 5. Intercostalraum bis einen Finger breit unter den freien Rippenrand, und fühlbarer Leberrand. Milz vergrößert. Äußere Haut und Konjunktiven sind gering ikterisch verfärbt.

Blutuntersuchung: 3640000 rote Zellen. 8600 weiße Zellen. Hgl. 75 % Fl. Normale Zusammensetzung der weißen Zellen, rote Zellen zeigen nichts Besonderes.

Harn: Spärlich, dunkel, etwas ikterisch, spez. Gewicht 1023. Spur von Eiweiß, kein Zucker. Mikroskopisch: Hyaline und granulierte Zylinder.

Probefrühstück (Ewald) am 19. zeigt Gesamtacidität 44. Keine freie Salzsäure, keine Milchsäure.

Es wurde eine provisorische Diagnose auf Carcinoma ventriculi gestellt und Pat. behufs Explorativlaparotomie auf die chirurgische Klinik gelegt. Diese wurde am 20. ausgeführt und der operierende Chirurg (Professor Brewer) konstatierte eine cirrhotische Leber und allgemeine Verwachsungen im rechten Hypochondrium. Ein Tumor wurde nicht gefunden.

Pat. erholte sich zunächst gut von der Operation, aber bald stellte sich graduell zunehmende Gelbsucht und Bauchwassersucht ein. Im Laufe des nächsten Monats wurde das Allgemeinbefinden immer schlechter. Zweimal wurde resp. 1000 ccm und 1800 ccm aus dem Abdomen abgezogen, es stellten sich zunehmende Fieberregungen ein, die Gelbsucht wurde eine tiefe und am 22. April 1904 erfolgte der Tod.

Sektionsprotokoll. G. E., 51 Jahre. 23. April 1904. Nr. 69.

Leiche eines 172 cm großen Mannes von mäßig kräftigem Knochenbau, geringer Muskulatur, ziemlich abgemagert. Allgemeine, tiefe Gelbsucht. Pupillen gleich kontrahiert. Geringes Knöcheloedem. Bauch aufgetrieben. In der Mittellinie im Epigastrium eine gut vernarbte, 10 cm lange Operationswunde. Kein Rigor mortis.

Geringes Fettpolster, Muskeln braun, oedematös, atrophisch. Bei Eröffnung der Bauchhöhle entweicht eine Menge gelber, etwas getrübter Flüssigkeit. Großes Netz mit der Operationswunde verwachsen, und es besteht allgemeine feste Verwachsung der Organe und Gewebe im rechten Hypochondrium, was die Sektion sehr erschwert. Die Därme schwimmen frei in der Flüssigkeit, ihre Serosa glatt und glänzend. Zwerchfellstand beiderseits 3. Intercostalraum.

Die Leber ist im rechten Hypochondrium nicht sichtbar, aber in der Sternallinie ragt sie ungefähr 10 cm hervor.

Brustkorb durch Aufwärtsdrängen der Baucheingeweide verkleinert. Die emphysematösen Lungen treffen sich in der Mittellinie. Die Gewebe

des Mediast. ant. atrophisch. Das Pericardium frei, mit ungefähr 5 ccm gelber, klarer Flüssigkeit, die Wände glatt, glänzend, dünn. Das Herz selbst beiderseits dilatiert und beinahe leer. Alle Klappen gelb verfärbt. Rechterseits ist an denselben nichts nachzuweisen, Aortenklappe und Mi-

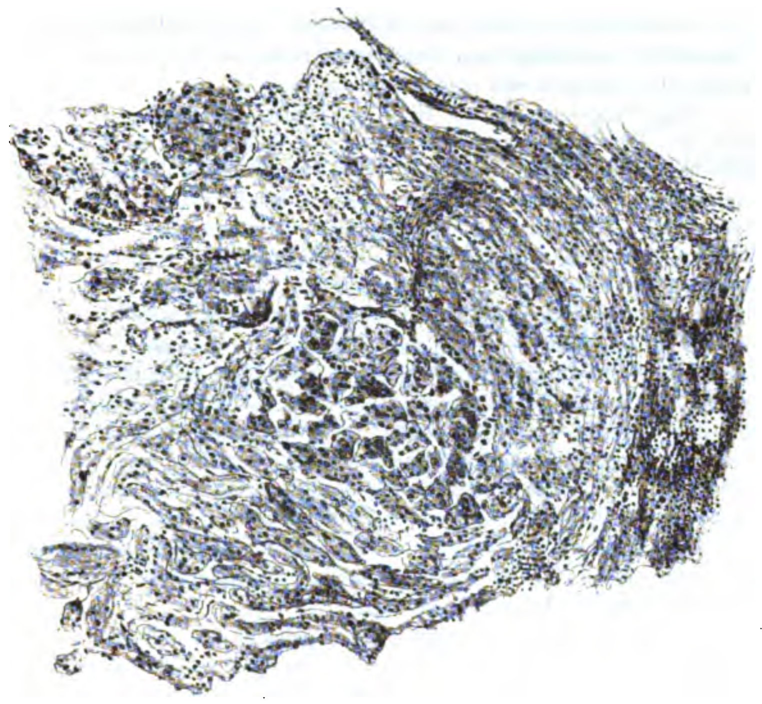


Fig. 2.
Isolierte Krebsinsel mittlerer Entwicklung in einem Leberläppchen. Graduelle Umwandlung der Leberzellen. Die Krebszellen hier noch im allgemeinen in gutem Zusammenhange mit sich und den Leberzellen.

tralis gering verdickt. Herzmuskel von normaler Dicke, fest und braun. Atheromatöse Platten am Aortenanfang. Coronararterien ohne Besonderheiten. Beide Pleurasäcke mit mäßiger Flüssigkeitsansammlung. Beide Lungen bedeutend emphysematös, die Unterlappen tiefrot. Gefäße und Bronchien frei. Die Lymphdrüsen nicht vergrößert, tief anthrakotisch.

Milz groß, fest verwachsen, Kapsel verdickt, beim Einschnitt fest; Bindegewebe vermehrt, Lymphkörper nicht sichtbar.

Beide Nebennieren klein, allgemein atrophisch, fett.

Beide Nieren groß, saftig; Oberfläche bunt, Gefäße deutlich injiciert. Die Rinde geschwollen, Zeichnung im allgemeinen gut markiert. Parenchym größtenteils gelblichweiß.

Der Magen im Fundusteil frei, der Pylorus mit dem großen Netz und der Bauchwand verwachsen. Die Wände ziemlich dick, die Schleimhaut mit größtenteils verwischten Falten, häufig injiciert, mit grünem Schleim bedeckt. Im übrigen ist der Magen frei von irgend welcher Neubildung.

Die Venen des Oesophagus deutlich erweitert.

Die Mesenterialdrüsen sind geschwollen, fest, beim Eintritt weiß mit lokalisierter Gewebsinjektion. Die Därme, mäßig mit dünnem Kot gefüllt, zeigen eine blasse, dünne Schleimhaut.

Das Duodenum ist mit einer bröckligen, weichen, grünen Masse bedeckt. Der Wirsungsche Gang und alle Gallengänge, auch die atrophische, mit der Leber verwachsene Gallenblase, sind mit ähnlichen, teilweise mehr braunrötlichen Massen fest verstopft. Verfolgt man diese Gänge, so ergibt sich, daß der Pfropf im Wirsungschen Gang sich in den Kopf des Pankreas erstreckt. Das umgebende pankreatische Gewebe ist grünlich verfärbt und erscheint als festes Narbengewebe. Weiter nach hinten erscheint das Pankreas unverändert, ist im ganzen kurz, dick und blaß.

Die Gallenblase ist durch entzündliche Vorgänge obliteriert, so daß eine freie Verbindung mit dem Ductus cysticus nicht mehr existiert. Dagegen läßt sich im Ductus hepaticus bis in die Leber hinein eine ähnliche bröcklige, weiche Masse nachweisen. Die Vena porta ist vollständig durch einen ähnlichen, hier mehr rötlichen Thrombus ausgefüllt, der sich in die Leber und nach unten erstreckt, doch bricht er ziemlich kurz vor Einmündung der Milzvene und Vena mesenterica ab.

Die Arteria hepatica frei. Die Lebervenen bei ihrer Einmündung in die Vena cava inf. durch ebensolche Pfröpfe verstopft, die in die Vena cava hineinragen, aber nicht eindringen.

Die Leber selbst wiegt 2984 g, sie ist gelbgrünlich, ikterisch verfärbt. Die Oberfläche grob granuliert. Der rechte Lappen, verhältnismäßig groß, zeigt zunächst zwei große, weiche, weißliche Knoten von der Größe eines Enteneies, und weiterhin eine größere Anzahl ähnlicher, aber kleinerer Knoten von Erbsen- bis Haselnußgröße. Alle diese sind gut umschrieben und lokalisiert und durch ein Gewebe getrennt, welches ganz den Eindruck einer ziemlich fortgeschrittenen, unregelmäßigen (hypertrophischen) Cirrhose mit Icterus macht.

Der linke Lappen zeigt diesen Typus prägnanter, da er nur wenige kleine, gut umschriebene, erbsen- bis kirschkerngroße Knötchen enthält.

Die Lebervenen im rechten Lappen sind häufig mit der oben beschriebenen Masse gefüllt.

Schneidet man in die größeren, weichen Knoten, so ergibt sich, daß ihr Zentrum ganz weich und gelblichrot ist. Nach der Peripherie zu werden sie etwas härter. Kleinere Knötchen sind fester und gelblichweiß. Im übrigen ist das Lebergewebe hart und gut erhalten und macht durchaus den Eindruck einer hypertrophischen Lebercirrhose.

Die übrigen Organe in gutem Zustand, insbesondere ohne Geschwulstbildung, worauf besonders geachtet wurde.

Die sofort vorgenommene mikroskopische Untersuchung der frischen Thromben in den Gefäßen sowie in den Gallengängen zeigt, daß beide aus großen, unregelmäßigen, polygonalen Zellen mit großen Kernen und nur wenig gekörntem Protoplasma bestehen. Sie sind unzweifelhaft Geschwulstzellen; häufig sind sie in mehr oder weniger gut erhaltenem Strukturzusammenhang zu finden und teilweise mit körnigem Gallenpigment gefüllt. Außerdem finden sich Zellen, die als echte Leberzellen imponieren, atrophisch im Kern und Protoplasma

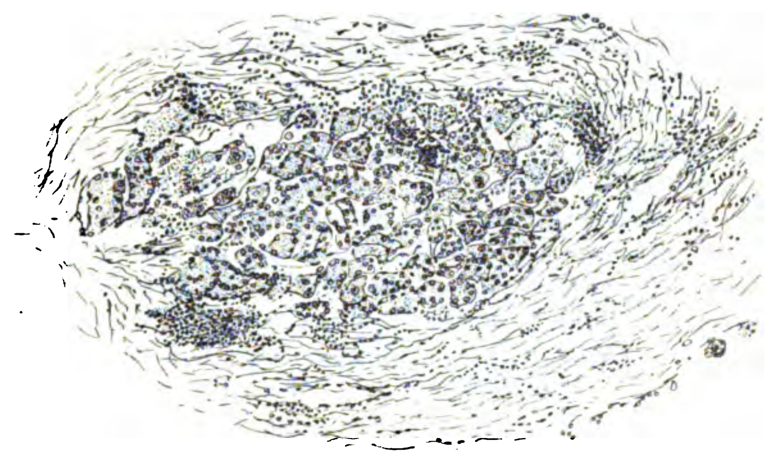


Fig. 3.
Eingekapseltes ikterisches und degeneriertes Leberläppchen im Pankreaskopf, mit Rundzelleninfiltration.

sind und durchweg tiefgrün, ikterisch gefärbt. Auch bei ihnen läßt sich noch manchmal eine Art lobulären Zusammenhangs erkennen.

Beigemischt sind noch rote Blutzellen, mannigfache Leukocyten, sowie freies Gallenpigment und Zerfallsprodukte.

Die gehärteten Schnitte ergaben folgendes: Die größeren weichen Knoten zeigen zunächst, zentral, vollständig strukturloses, nekrotisches Gewebe, nach der Peripherie zu erscheinen große, unregelmäßige, polygonale, epithelartige Zellen, grundverschieden von den Leberzellen und mit großen, unregelmäßig

geformten, chromatinreichen Kernen, häufigen Kernteilungsfiguren und glattem, saftigem Protoplasma. Sie sind identisch mit den in den frischen Präparaten gefundenen Zellen. Die Wucherung ist eine diffuse und die Zellen werden durch unregelmäßig angeordnete, aber nur mäßig dicke Bindegewebsstränge in größere oder kleinere Nester eingeteilt. Die entwickelte Geschwulst bietet so durchaus den Charakter einer krebsigen Neubildung. Die größeren Krebsnester zeigen häufig beginnende Nekrose und Erweichung der Zellen. Innerhalb der krebsigen Wucherung sind die Zellen nur lose gelagert, so daß sie leicht frei werden können. So kann man auch häufig bemerken, daß sie manchmal noch in einigem Zusammenhang in die Gefäße gelangen.

In der Umgebung der großen Knoten zeigt das Lebergewebe noch eine große Anzahl ähnlicher, kleinerer Neubildungen, ebenfalls oft nekrotisch. Dabei sieht man, je mehr man sich in den Schnitten von den größeren Knoten entfernt, daß es sich manchmal nur um wenige, ja einzelne Läppchen handelt. Auch eine ziemlich bedeutende akute Entzündung ist dabei bemerkbar. Die Knoten oder Knötchen sind nun entweder von festem, cirrhotischem Gewebe umgeben oder sie gehen, besonders wo es sich um krebsige Entartung individueller Leberläppchen handelt, graduell in die peripherischen Leberzellen über. Auch hier sind Mitosen zahlreich.

Diese Leberzellen, als auch die der noch näher zu beschreibenden, nicht krebsig entarteten Partien sind stark degeneriert, geschwunden, ikterisch, mit wenig Protoplasma, kleinen, chromatinarmen Kernen.

Auch die Geschwulstzellen secernieren häufig noch Galle, besonders beim Übergange in das Lebergewebe.

In wieder anderen Schnitten findet sich die Leber geschwulstfrei und zeigt vollständig das Bild einer hypertrophischen Lebercirrhose: Degeneration, Atrophie und Icterus der Leberzellen, weite Zwischenzellräume, mächtige, unregelmäßige Bindegewebsentwicklung und ausgedehnte Proliferation von Gallengängen. Diese letzteren zeigen überall vollständig gesunde Zellen mit typischer Anordnung, nie läßt sich ein Übergang der Gallengangsepithelien in die Neubildung nachweisen, selbst

wo die Geschwulst direkt in sie infiltriert, sind sie unbeteiligt; regelmäßig in Form und Anordnung folgen sie den interlobulären Bindegewebszügen.

Beim Durchmustern der Schnitte von makroskopisch anscheinend freiem Lebergewebe, wie sie besonders vom linken Lappen erhalten werden können, wird man nun plötzlich durch Bilder gefesselt, die die ersten Anfänge der krebsigen Ent-

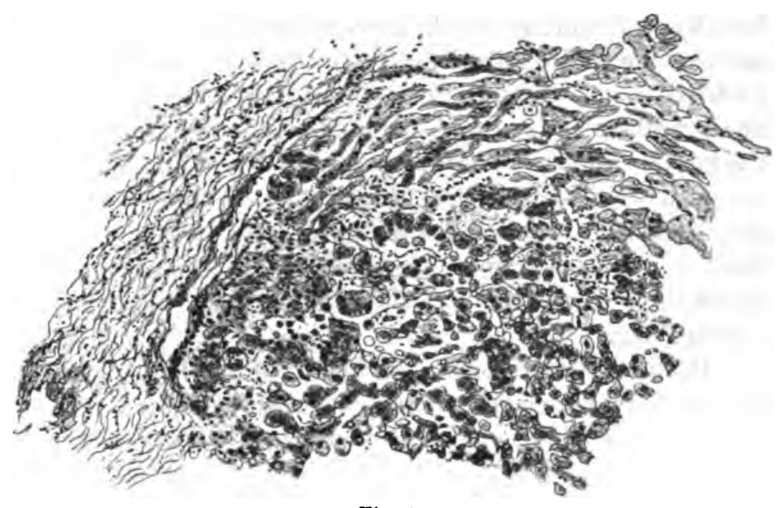


Fig. 4.
Karzinomatös entartetes Leberläppchen aus dem Kopf des Pankreas. Links festes Narbengewebe, nach rechts zu atrophisch, ikterische, abgeflachte Leberzellen, mit krebsiger Umwandlung, Vergrößerung des Läppchens und Infiltration in das umgebende Gewebe.

wicklung in der cirrhotischen Leber in ganz kleinen, zentral gelegenen Zonen der Leberläppchen erkennen lassen, und gerade hier erhält man die schönsten, instruktivsten Bilder. Sie zeigen deutlich die Umwandlung der Leberzellen in Krebszellen, manchmal um die Zentralvene herum, oder aber ohne bestimmte Beziehung zu derselben, etwas von ihr entfernt, einseitig. Verfolgen wir diesen Vorgang, so ergibt sich deutlich, daß die Krebszellen aus den am meisten degenerierten Leberzellen hervorgehen. Das sind eben die zentral gelegenen, die immer ärmer an Protoplasma werden, deren Kern immer kleiner,

chromatinärmer erscheint, bis er schließlich nur noch mit einer ganz spärlichen Zone Protoplasma übrigbleibt. Da geht plötzlich mit dem Kern eine Veränderung vor, er wird chromatinreicher, größer, beides in ganz unregelmäßiger Art und Weise, und kaum hat sich dies vollzogen, beginnt als zweites Moment der krebsigen Entwicklung eine unregelmäßige Ansammlung von saftigem, glattem Protoplasma um den Kern, der häufig inzwischen schon Kernteilungsfiguren zeigt. So ergibt sich eine krebsige Umwandlung von Leberzellen innerhalb der Läppchen zunächst ohne Kontinuitätstrennung oder Strukturveränderung des Läppchens selbst. Die Zellen dienen noch vollständig zum Aufbau des Läppchens, haben noch vollständig das Balkenarrangement.

Man sieht also ein Bild, das sich im allgemeinen Feld als gut entwickelte hypertrophische Lebercirrhose zeigt, nur vielleicht ein Läppchen zeigt diese, allerdings sofort, selbst bei schwächerer Vergrößerung auffallende zentrale karzinomatöse Umwandlung.

Derartige Bilder bieten sich in großer Anzahl und Schönheit dar, sie mögen nur wenige Zellen betreffen oder beinahe schon ganze Läppchen. Wo sie zu finden sind, vergrößert sich das Läppchen bald, und es findet kein bindegewebiger Ersatz statt, was an den anderen nicht karzinomatös entartenden Läppchen häufig bemerkbar ist.

Es scheint klar, daß es sich dabei nicht um Metastasen handeln kann, denn diese Zellen dringen nicht in das Gewebe ein, sie sind noch keine vollkommenen Krebszellen, bilden vielmehr noch Teile des ursprünglichen Läppchens und der Leberbalken, in vollständigem Zusammenhang mit sich und den anderen Leberzellen.

Die karzinomatöse Umwandlung innerhalb einer cirrhotischen Leber tritt also multipel auf. Sie betrifft ferner nicht isolierte Zellgruppen oder stark cirrhotische Läppchen, sondern tritt in noch verhältnismäßig gut erhaltenen Läppchen auf, wo sie zentral, bei noch erhaltenem normalen Aufbau entsteht.

Erst nachdem die Krebszellen sich voll und in größerer Anzahl entwickelt haben, brechen sie mit dem normalen Aufbau, sie verlieren den Zusammenhang als Balken, werden

unabhängig, und nun kommt es zum diffusen infiltrierenden Wachsen.

Wenden wir uns nun zu einem weiteren eigentümlichen Bilde, das nicht in der Leber selbst zu finden ist, aber doch in innigster Verwandtschaft zum krebsigen Prozesse steht.

Die aus dem Pankreaskopfe um den Wirsungschen Gang erhaltenen Präparate zeigen zunächst eine ausgedehnte entzündliche Sklerose. Die Ausführungsgänge sind im ganzen noch gut erhalten, aber von dichtem Bindegewebe umgeben und auch schon häufig mit Rundzellen infiltriert. Die Gefäße sind erweitert und mit krebsigen Thromben gefüllt. In dem Narbengewebe liegen zusammenhängende läppchenartige, gut umschriebener Krebsneste. Was aber sofort auffällt: manchmal handelt es sich um Läppchen, die noch typische Leberzellen, in relativ gutem Zustand enthalten, ja sogar noch Läppchen, die nur aus Leberzellen bestehen in genau demselben Zustand, wie man sie in der Leber sieht. Sie sind vollständig in das Narbengewebe eingewachsen, und nie gehen sie nekrotisch zugrunde. Vielmehr ist auch hier Gallengangsproliferation nachweisbar, oder man bemerkt eine karzinomatöse Umwandlung der Leberzellen genau wie in der Leber, mit schönen Kernteilungsfiguren.

Der Ausgang dieser Transplantation von Lebergewebe ist nun ein doppelter: die Läppchen nämlich, die nicht karzinomatös entarten, werden durch das Bindegewebe ersetzt, scheinen also dem Verfall anheimgegeben.

Anders aber bei den karzinomatös sich verändernden: hier dringt das Bindegewebe nicht ein, sondern die Zellen wachsen in dieses hinein, verdrängen es und entwickeln sich zu größeren Krebsknoten.

Weiter nach hinten zu ist das Pankreas gut erhalten, frei von Sklerose und krebsigen Einpflanzungen.

Dieser ganz eigentümliche Vorgang läßt sich wohl nur so erklären, daß durch die Erweichung krebsige und noch nicht krebsige Leberläppchen, wie sie ja auch noch im Zusammenhange in den frischen Präparaten gefunden wurden, in die Gefäße und Gallengänge eingedrungen sind. Sie bildeten eben einen großen Teil der alles verstopfenden und sich senkenden

Masse. So drangen sie in den Kopf der Pankreas, wo sie durch entzündliche Vorgänge eingepflanzt wurden und dann das oben beschriebene Schicksal durchmachen.

Daraus geht aber als wichtigstes Ergebnis hervor, daß die krebsige Verwandlung in den Leberzellen selbst begründet liegt, daß diese noch nach Transplantation in ein anderes Gewebe stattfinden kann, und daß nicht alle Leberzellen diese Fähigkeit karzinomatöser Wucherung acquirieren. Im ersten Falle besiegen sie das gegen sie vordringende Bindegewebe, im zweiten werden sie durch dieses ganz wie ein Fremdkörper eingekapselt und später verdrängt.

Daß diese Fähigkeit der Infiltration aber nicht in einer Proliferation allein gegeben ist, zeigen uns klar die Läppchen mit ausgedehnter Gallengangswucherung. Auch sie können nichts gegen das ausströmende Bindegewebe machen, sie werden mit dem Lebergewebe eingekapselt. —

Noch bemerkenswert ist die völlige Abwesenheit irgend welcher Metastasen. Selbst die vergrößerten Lymphdrüsen zeigen nur entzündliche Hyperplasie, nirgends etwas von Geschwulstbildung.

## Epikrise.

Überblicken wir nun den Fall als Ganzes noch einmal, so ergibt es sich zunächst, daß wir es mit einem aus den Leberzellen selbst entstehenden primären Leberkrebs zu tun haben, der auf dem Boden einer hypertrophischen Lebercirrhose entstanden ist. Daß diese ihm vorausging, ist wohl unzweifelhaft. Dafür spricht entschieden der allgemeine und vorgeschrittene Charakter derselben auch da, wo von Krebsbildung noch gar keine Rede sein konnte, z. B. in großen Teilen des linken Lappens.

Ferner sahen wir, daß die krebsige Neubildung innerhalb des Läppchens zentral und multipel entstand. Die Krebszellen nehmen zunächst noch teil am Aufbau, lösen sich aber bald los und wachsen nun diffus, ohne Anordnung. Ein Einfluß der entzündlichen Vorgänge auf diese Umwandlung hat sich nicht nachweisen lassen. Die krebsig entartenden Zellen sind nicht losgelöst, isoliert worden, vielmehr bilden sie noch nach der krebsigen Umwandlung und ehe ihre regellose Proliferation

beginnt, ich betone es wieder, Teile der Leberbalken und Läppchen.

Weiterhin fand sich, daß eine krebsige Umbildung der Leberzellen noch nach Transplantation in ein fremdes Gewebe stattfinden kann, und zwar da ebenso wie im Muttergewebe.

Ein sehr wichtiger und bei der Histogenese der malignen Geschwulst noch nicht genügend gewürdigter Punkt ist nun aber der, daß die Krebszellen aus degenerierten Leberzellen, und zwar aus den am meisten verfallenen, entstehen.

Es ist doch eigentümlich, daß trotz lebhafter Entwicklung von Gallengängen, deren Epithelien nicht karzinomatös entarten, an der Krebsbildung gar nicht teilnehmen. Das ist wunderbar, denn man sollte erwarten, daß diese schon in lebhafter Neubildung begriffenen Gallengangsepithelien von einem spezifischen Reiz viel leichter beeinflußt werden müßten, als die ruhigen, absterbenden Leberzellen. Aber umgekehrt: das Karzinom entwickelt sich aus verfallenen Zellen, es ist das untergehende Gewebe, auf dessen Boden der Krebs gedeiht!

Es geht also der krebsigen Neubildung ein weit vorgeschrittener Degenerationsprozeß voraus.

Nun erhebt sich die Frage, welcher Art ein Degenerationsprozeß ist, der solche Folgen hat?

In dieser Beziehung möchte ich die Aufmerksamkeit auf einige, wenigstens schon teilweise bekannte Beobachtungen lenken, die wichtig sind, auf die ich aber, um nicht den Rahmen dieser Arbeit allzusehr zu überschreiten, hier nur kurz eingehen kann.

Es ist ja bekannt, daß die Entartung der Zellen kein einheitlicher, gleichmäßig fortschreitender Prozeß ist, daß vielmehr schon morphologisch ein ungleicher Verfall stattfindet, dem, so viel sich ersehen läßt, ein entsprechend ungleicher funktioneller entspricht.

Zu derartigen Beobachtungen sind besonders secernierende Zellen geeignet, und gerade in der Leber selbst lassen sich derartige Verhältnisse konstatieren. Da besitzen manche der Zellen bei schon ziemlich fortgeschrittener Degeneration noch die Fähigkeit der Gallen- oder Glykogenabsonderung, andere relativ weniger afficierte büßen diese Funktionen schon zeitig ein.

Auch bei den Schleimhautzellen scheint ein ungleicher morphologischer und funktioneller Verfall Hand in Hand zu gehen, denn auch hier läßt sich beobachten, daß die Abnahme der Sekretionsfähigkeit eine ungleiche ist.

Auf verwandte Verhältnisse deutet ferner die fettige Infiltration der Zellen hin, die ja einen Zustand darstellt, bei dem höhere metabolische Funktionen verloren gegangen sind und nur die des Fettumsatzes übrig geblieben ist, bis schließlich auch diese erlischt und die Zelle stirbt.

Es ist also wahrscheinlich, daß degenerierende Zellen, durch den Verfall bedingt, mit eingeschränkten, ungleich starken Funktionen arbeiten, sich noch zu erhalten suchen, und daß niedere später als höhere eingebüßt werden.

Hierzu kommt als zweites Moment, daß eine auf diese Weise entstandene Einseitigkeit zum Überfluß führt, möglicherweise deshalb, weil andere an die Zelle Anspruch erhebende Funktionen nun weggefallen oder doch schwächer geworden sind.

Die Degeneration der Schleimhautzellen, besonders bei langsamem Verfall, die oft zu einer außerordentlichen Sekretion derselben führt, scheint mir entschieden dafür zu sprechen, ebenso wie die paralytische Sekretion der Drüsen.

Aber auch wieder die Leber selbst gibt Anhaltspunkte, daß unter Umständen, und wohl häufiger bei den langsamen Degenerationen eine einseitige Überproduktion stattfindet. Hier ist es mir schon seit längerer Zeit sehr zweifelhaft, ob aller sogenannter Stauungsikterus wirklich ein solcher ist. Man betrachte doch die staunenswerte Gallenproduktion in manchen arg degenerierten Leberzellen, selbst da, wo durch vorgeschrittene Atrophie der Zellen, erweiterte Zwischenzellenräume und auch sonst sich gar kein Grund zu einer Gallenstauung auffinden läßt. Häufig genug findet man gerade dabei Zellen strotzend mit Galle gefüllt, und ich bin immer mehr der Meinung geworden, daß wir es hier mit einer einseitigen degenerativen Hypersekretion zu tun haben.

Es gibt also, wie ich hier nur kurz andeuten will und wie ja auch von anderer Seite teilweise schon betont worden ist, Beobachtungen, die darauf hinweisen, daß beim Verfall der Zellen ein ungleicher morphologischer und funktioneller

Verlust stattfindet, der notwendigerweise von einem Überwiegen einer oder mehrerer Funktionen gefolgt ist, die nun kräftiger, ungehindert wirken können.

So wird es vorstellbar, daß bei einem solchen Vorgang die Funktion der Reproduktion ganz oder doch als hauptsächlichste zurückbleibt, dominiert, und sich — mag es vielleicht unter dem Eindruck eines Reizes sein[1]) — unumschränkt und siegreicher entfaltet, alles Schwächere verdrängend.

Aber gerade die graduelle in Stufen zu verfolgende Umwandlung der Zellen scheint dafür zu sprechen, daß wir es nicht mit einer spezifischen Funktionsänderung, sondern nur mit einem gradweisen Verlust und einer gradweisen Verschiebung der Funktionen zu tun haben. Deshalb legte ich auf diese Beobachtung so viel Wert: „erst bilden die Zellen noch Teile der Läppchen und der Balken, sie secernieren Galle, dann verlieren sie zunächst die Fähigkeit des Zusammenhanges, die Zusammenwirkung, später folgt Verlust der Gallenbildung", — nur die Reproduktionskraft ist nicht abhanden gekommen, sie gewinnt mehr und mehr die Oberhand, bildet schließlich die einzige Zellfunktion. So entfernen sich die Zellen, morphologisch und funktionell, allmählich vom Typus der Leberzellen.

Insofern es sich also bei dieser krebsigen Entartung um einen auf vorgeschrittener degenerativer Basis entstandenen Prozeß handelt, ist es nicht richtig, von einer embryonalen Rückkehr der Zellen zu sprechen. Denn ein solcher Ausdruck paßt auf eine regenerative Proliferation und wäre so auf die noch anderer Funktionsäußerungen mächtigen, dem embryonalen näher stehenden Gallengangsepithelien anwendbar, würde aber zu einer vollständig falschen Auffassung führen, wollte man ihn auf diese progressiv verfallenden, proliferierenden Zellen, und das sind eben die Krebszellen, anwenden. Denn das embryonale setzt immer die Möglichkeit der Entwicklung von, wenn auch schlummernden, Funktionen voraus. Es ist aber

[1]) Es ist, wie mir scheint, gar nicht nötig, daß es sich um einen spezifischen Reiz handelt. Nachdem die Degeneration der Zellen diesen Punkt erreicht hat, mag irgend welcher Reizzustand den Anstoß geben.

der permanente Verlust höherer Fähigkeiten, der die karzinomatöse Umwandlung ermöglicht. Die Krebszellen würden unter keinen Umständen sich mehr entwickeln können, denn sie nehmen ihren Ursprung von einer entarteten Zelle, bei der die Reproduktionskraft als höchste und stärkste zurückgeblieben ist.

Hiermit ist auch eine Erklärung für den infiltrierenden Charakter des Krebses und die Metastasenbildung gegeben. Die Krebszellen können als ganz einseitig wirkende Zellen in dieser Beziehung mehr leisten als die normalen, multifunktionären Gewebszellen. Die Verderblichkeit aber gerade dieser einseitigen Funktion für den Organismus liegt auf der Hand, in der Natur der Sache. Das Vordringen anderer Funktionen, z. B. die der Gallenproduktion, würde für den Organismus nie so auffallend, verderbenbringend wirken. Stirbt eine solche Zelle, wird ihr Werk verloren gehen. Die reproducierende Zelle aber schafft kontinuirlich neue ihrer Art, der Organismus kann sich, selbst nach ihrem Tod, nicht mehr von dieser Form der Degeneration reinigen, sie wird immer von mehr und mehr ihresgleichen überlebt. So vermehrt sich ihr verderbenbringender Einfluß, gegen den das normale Gewebe, wie wir das im Pankreas sahen, nicht aufkommen kann.

Ich will auf diesen Gedankengang hier nicht weiter eingehen, das gehört an andere Stelle, und ich hoffe, darauf noch einmal zurückzukommen. Nur andeuten möchte ich schon hier, daß hierin auch eine Erklärung der Übergangsformen von gutartigen zu bösartigen, sowie der Mischgeschwülste liegt. Denn es ist nicht notwendig, daß die Degeneration der Zellen so weit geht, daß nur die Reproduktion übrig bleibt; in der Anzahl der bleibenden Funktionen, und in ihrem Verhältnisse würde Regelmäßigkeit oder Unregelmäßigkeit, Annäherung ans normale oder Abweichung vom normalen Typus des Wachstums zu suchen sein.

Wer sich auf den rein parasitären Standpunkt stellt, wird gerade an den Übergangsformen und den Mischgeschwülsten große Schwierigkeiten finden. Wie will er sich denn den verschiedenen Arten von Krebsen, Adenokarzinomen und anderen zusammengesetzten Geschwülsten gegenüberstellen?

Ich bin also der Meinung, daß der obige Fall die Ansicht derer unterstützt, die im Krebs keine embryonale Rückkehr, auch keine spezifische Zellveränderung erblicken, sondern eine Alterserscheinung, einen Verfall der Zellen mit ungleicher Abnahme der Zellfunktionen, kurz, eine degenerative Proliferation.

Es ist mir Bedürfnis, Herrn Dr. L. W. Pollock, Herrn Dr. A. H. Gawin vom hiesigen Institut, sowie meinem früheren Assistenten Herrn Dr. Colby für ihre aufopfernde Hülfe bei der Ausarbeitung dieses Falles meinen besten Dank auszusprechen.

---

# XXVII.

# Blutgefäßendotheliom, entstanden auf dem Boden von Hämorrhoiden.

Von

Ernst Schlesinger, Arzt in Berlin.

(Hierzu Taf. XII.)

Entwicklung einer echten Geschwulst am Ort von Hämorrhoiden ist ein so seltenes Vorkommnis, daß die Mitteilung einer solchen an sich Interesse beanspruchen darf. Ein in der Klinik von Dr. Karewski-Berlin operierter Fall, dessen genauere mikroskopische Untersuchung mir übertragen wurde, darf um so wichtiger genannt werden, als er zugleich durch die Rarität seines histologischen Charakters sich vor ähnlichen Beobachtungen auszeichnet.

Maligne Tumoren, insbesondere Cancroide, sind am Anus wahrlich keine Seltenheit, jedoch habe ich in der Literatur keinen Fall gefunden, in dem sich ein solcher Tumor direkt auf dem Boden von Hämorrhoiden entwickelt hat.

Was den speziellen histologischen Befund anlangt, so existiert eine größere Anzahl von Fällen. die als Endotheliome aufgefaßt werden, und dementsprechend eine sehr umfangreiche Literatur über diese Art von Geschwülsten.

Scheidet man aber aus der Gruppe der Endotheliome die vom Pleuroperitoneal-Endothel, die zweifellos zu den Karzinomen zu rechnen sind, und die vom Saftspalten-Endothel ausgehenden, die zu den Sarkomen gehören, aus, d. h. beschränkt man den Namen Endotheliom auf diejenigen Tumoren, die auf einer primären Wucherung der Blut- oder Lymphgefäß-Endothelien, beruhen, so bleibt nur eine verhältnismäßig geringe Zahl von Veröffentlichungen übrig. So beschreibt Waldeyer ein Blutgefäß-Endotheliom des Hodens, Maurer eins am Penis, Nauwerck am Oberschenkel, Kollaczek ein solches am Oberkiefer.

In dem von mir zu beschreibenden Fall glaube ich einen neuen Beitrag zu der Kasuistik dieser Tumosen geben zu können.

Ehe ich die Beschreibung des Tumors beginne, will ich kurz die Krankengeschichte mitteilen.

Frau Luise G., 71 Jahre alt.

Pat. gibt an, immer gesund gewesen zu sein. Sie litt seit längeren Jahren an Hämorrhoiden, die sich seit ca. ½ Jahr stark vergrößerten und seitdem Beschwerden machten. Seit 3 Wochen vor dem Tage der Aufnahme bestehen häufig wiederkehrende Blutungen aus den Knoten, die zu erheblicher allgemeiner Schwäche führten. Stuhlentleerung regelmäßig, aber mit großen Schmerzen verbunden.

Status 11./4. 1904.

Kleine magere, elend, fast kachektisch aussehende, etwas nervöse alte Dame. Die Herzdämpfung ist nach links etwas verbreitert, über allen Ostien leises, an der Herzspitze lautes, blasendes, systolisches Geräusch. Starke Arteriosklerose.

Pulmones ohne Befund. Urin normal, kein Albumen, kein Saccharum.

Am Anus bemerkt man fünf kranzförmig angeordnete, haselnuß- bis überwalnußgroße rote, harte, unebene, stellenweise ulcerierte Tumoren, die der Haut-Schleimhautgrenze mit kurzem, breitem Stil aufsitzen. Die Knoten sind nicht schmerzhaft, auch nicht ödematös geschwollen, wie etwa eingeklemmte Hämorrhoidalknoten. Der Eingang in das Rektum ist strikturiert, die Einführung des Fingers außerordentlich schmerzhaft.

Bei der Digitaluntersuchung findet sich das Rektum frei von Tumoren, keine fühlbaren Inguinaldrüsen, ebensowenig retrorektale.

12./4. 1904: Probeexzision eines Keils aus dem größten der Knoten. Die Blutung, die nicht sehr stark ist, steht auf Anwendung von Adrenalin mit Eisenchlorid, Paquelin und Tamponade mit Jodoformgaze.

Das exzidierte Stück, welches auf dem Durchschnitt den Eindruck eines Karzinoms machte, erwies sich bei der mikroskopischen Unter-

suchung als zweifellos maligner Tumor. Es wurde damals „großzelliges Rundzellensarkom“ angenommen.

16./4. 1904. Operation in Morphium Skopolamin-Narkose (1 Stunde ante operationem 0,015 Morphium + 0,0008 Skopolaminum hydrobromicum subcutan; eine halbe Stunde ante operationem 4 Spritzen ½ % Cocain + Adrenalin 1 : 10000 subcutan in das Operationsgebiet).

Patientin schläft, lallt ab und zu, gibt aber nachher an, absolut nichts gefühlt zu haben.

Die Knoten werden, um blutleer operieren zu können, einzeln mit der Hämorrhoidalzange gefaßt und mit dem Messer im erkennbar Gesunden abgetragen, die Gefäße unterbunden und alsdann Haut und Schleimhaut durch Naht vereinigt. Der Sphinkter wird nur an einer Stelle links beschädigt. Post operationem fast 9 Stunden tiefer Schlaf.

Das Befinden bleibt nach Überwindung der Narkose andauernd gut.

Am 22. führt Pat. das erste Mal ab. Die Wunde ist teils per primam intentionem geheilt, teils mit guten Granulationen bedeckt.

Seit dem 28. nimmt Pat. täglich Sitzbäder, die Wunde wird leicht mit dem Höllensteinstift geätzt.

Am 7./5. 1904 wird Pat. mit frisch vernarbter Wunde, vollständiger Schlußfähigkeit des Afters, gutem Allgemeinbefinden entlassen.

Bis jetzt, Ende Oktober, ist Patientin ohne Rezidiv und frei von allen Darmbeschwerden.

Makroskpisch waren die exstirpierten Massen 4 Knollen von der Form sehr großer thrombosierter Hämorrhoidalknoten. Sie waren äußerlich von rotbrauner Farbe und zeigten an mehreren Stellen Ulcerationen mit graugelblichen schmierigen Belegen. Ihre Konsistenz war eine sehr harte. Auf dem Durchschnitt konnte man Teilung in einzelne durch Bindegewebssepten voneinander getrennte Lappen erkennen, die Knoten zeigten eine grauweiße Farbe ohne auffallenden Reichtum an Blutgefäßen. So machten sie im großen und ganzen bei der Betrachtung mit unbewaffnetem Auge den Eindruck ungewöhnlich umfangreicher Cancroide, wie sie an dieser Stelle nicht sehr selten beobachtet werden.

Die mikroskopische Betrachtung läßt schon bei schwacher Vergrößerung auf dem Übersichtsbilde (Fig. 1) das Bestehen eines Cancroids ausschließen. Man sieht in dem rechten oberen Quadranten ein Stück Epidermis, die etwas verdickt erscheint, aber scharf gegen das darunter liegende Bindegewebe abgegrenzt ist. Von Perlen ist nichts zu sehen.

Auch bei starker Vergrößerung zeigen die Zapfen eine durchaus typische Anordnung des Epithels.

Die Epidermis hört etwa in der Mitte des Gesichtsfeldes auf, und es findet sich dort ein Spalt mit unebenen Rändern. in den hinein einzelne Gewebsfetzen hängen. Nach links von diesem Spalt beginnt eine dunkelgefärbte Masse, die die ganze Dicke des Präparates einnimmt. Die Oberfläche ist nach links von dem Spalte stellenweise zerrissen, überall ohne distinkte Bekleidung. Schon bei dieser schwachen Vergrößerung hat man den Eindruck einer diffusen zelligen Wucherung, in der man nur spärlich Bindegewebszüge erkennen kann. Die stärkste Proliferation findet sich nach unten von dem oben erwähnten Spalt; von hier sieht man nach allen Seiten Zellzüge in die Nachbargewebe gehen. In den zentralen Partien macht sich ein beginnender Zerfall bemerkbar.

Es ist dies jedenfalls der Tumor, der aus der Tiefe kommt, nach Zerstörung der Epidermis durchgebrochen und ulceriert ist.

Die naheliegende Vermutung, daß ein von der Darmschleimhaut ausgehendes Karzinom vorliege, findet mikroskopisch ebenfalls keine Bestätigung. Ein Schnitt, auf dem Haut und Schleimhaut getroffen sind, zeigt ein Stück Darmschleimhaut mit ziemlich erheblichen Entzündungserscheinungen, aber ohne eine Spur maligner Degeneration. Zwischen Haut und Schleimhaut sieht man eine bindegewebige Partie, in der man schon bei schwacher Vergrößerung zahlreiche dunkle Stränge und Nester erkennen kann. Man hat es hier jedenfalls mit dem Stil der Tumoren zu tun. Der ganze Rest des Schnittes ist eingenommen von einer diffusen zelligen Wucherung. Dieselbe ist durch Bindegewebssepten, die bereits makroskopisch erkennbar waren, in einzelne Teile geteilt. Sehr deutlich ist bei starker Vergrößerung an einer Stelle das Hineinwuchern der Neubildung in die Darmschleimhaut zu erkennen.

Betrachtet man eine Stelle mitten aus dem Tumorgewebe mit starker Vergrößerung, so ergibt sich folgendes Bild.

Eine diffuse Anhäufung von Zellen; die einzelnen Zellen liegen die eine neben der andern und zwischen ihnen eine nur minimale, kaum erkennbare Intercellularsubstanz. Ein eigentliches Gerüst ist nicht zu erkennen, wenn man nicht die überaus zahlreichen Blutgefäße als ein solches auffassen will. Diese Gefäße, die den Tumor nach allen Richtungen hin durchziehen.

sind zum Teil mit Blut gefüllt und scheinbar ohne Veränderung. Teilweise zeigen sie aber auch verdickte Wandungen und an einzelnen Stellen zellige Obliteration. Von einer Adventitia ist bei keinem Gefäß etwas zu sehen.

Bei stärkster Vergrößerung (Fig. 2 Ölimmersion) zeigt es sich, daß der Tumor aus ziemlich großen platten Zellen besteht, die teilweise rund, teilweise polyedrisch gebaut sind. Die Kerne sind groß, bläschenförmig; ziemlich reichlich finden sich in den Präparaten Mitosen: in Fig. 2 (Taf. XII) sehen wir zwei Zellen und in denselben eine intensiv gefärbte knäulig angeordnete Masse. Es handelt sich hier jedenfalls um die Bildung eines sogenannten dichten Spirems. Einzelne Tumorzellen zeigen beginnenden Zerfall. (Die in Fig. 2 abgebildete Stelle gehört wohl zu den ältesten Tumorpartien) — und man sieht zwischen den Tumorzellen ziemlich reichlich gelapptkernige Leukocyten und Lymphocyten, in denen man dunkle körnige Einschlüsse, jedenfalls Zelltrümmer, bemerkt.

Man hat es demnach mit einer zweifellos malignen Wucherung zu tun; jedoch läßt sich eine genaue Diagnose, welcher Natur der Tumor sei, aus dem bisherigen Material nicht stellen.

Da sind es Stellen aus den jüngeren Geschwulstpartien, die einen Anhaltspunkt für die Diagnose bieten und zwar Stellen aus dem weiter oben erwähnten bindegewebigen Stiel. Betrachtet man nämlich die dort besprochenen dunklen Stränge mit starker Vergrößerung (Fig. 3, Taf. XII), so zeigt sich ein lockeres Bindegewebe und in diesem Zellzüge, die sich schlauchförmig in das Bindegewebe erstrecken. Diese Schläuche folgen den Saftspalten, die stellenweise völlig von Tumorzellen vollgestopft erscheinen. Wo diese Schläuche quer getroffen sind, machen sie den Eindruck von Nestern, die entschieden an Karzinomnester erinnern. Bei stärkster Vergrößerung sieht man, daß diese Schläuche und Nester von ziemlich großen platten Zellen gebildet werden, den gleichen Zellen, die wir in Fig. 2, Taf. XII beschrieben haben.

Es war dies die erste Stelle, die einen an das Bestehen eines Endothelioms denken ließ. Das Bild in Fig. 3, Taf. XII mit diesen Zellschläuchen und Zellzügen, die den Saftspalten

folgen und sie teilweise ganz ausfüllen, entspricht ganz dem, welches von Volkmann als für Endotheliome charakteristisch beschrieben ist. Man wird in dieser Diagnose noch bestärkt durch die Art der den Tumor bildenden Zellen, die morphologisch entschieden epitheloiden Charakter haben und auch durch ihre geringe Ausscheidung einer Intercellularsubstanz sich von den Sarkomzellen unterscheiden.

Es kam nun darauf an, zu finden, woher der Tumor seinen Ursprung nimmt, d. h. — will man das Bestehen eines Endothelioms im Sinne der weiter oben angegebenen Definition beweisen — Stellen zu finden, die eine unzweideutige primäre Wucherung des Blut- resp. Lymphgefäßendothels zeigen.

Derartige Stellen sind ziemlich zahlreich vorhanden, Stellen, die eine deutliche Proliferation der Blutgefäß-Endothelien zeigen, und zwar sind es die Gefäße der Submocosa, die in Wucherung geraten sind, die also zweifellos den Ausgangspunkt des Tumors bilden. Es sind an diesen Stellen alle Stadien einer malignen Degeneration zu erkennen. Einzelne Gefäße zeigen eine beginnende Wucherung des Intima-Endothels in das Lumen hinein, andere sind bereits völlig durch eine zellige Masse obliteriert, bei noch anderen Gefäßen ist bereits die Wand völlig durchwuchert und man kann von den Gefäßen ausgehende Zellzüge bis tief in die benachbarten Gewebe hinein verfolgen.

Ich habe einige besonders charakteristische Stellen ausgewählt:

Fig. 4, Taf. XII zeigt ein Gefäß auf dem Durchschnitt; dasselbe ist mit roten Blutkörperchen gefüllt, und in das Lumen sieht man einen dicken Zapfen hineinragen, bestehend aus platten Zellen mit ziemlich großen bläschenförmigen Kernen. Auch hier ist von Intercellularsubstanz nur wenig vorhanden.

Fig. 5, Taf. XII zeigt ein Gefäß längs getroffen. Auch hier sieht man an einer Stelle eine beginnende Wucherung des Endothels. Sehr charakteristisch ist ferner das Bild in Fig. 6. Man sieht hier drei nebeneinander liegende Gefäße, bei denen die Zellwucherung schon die Wandungen durchwachsen hat und in die benachbarten Gewebe hineingewuchert ist. Besonders am oberen Teile des im Gesichtsfelde am meisten nach

rechts liegenden Gefäßes ist das zapfenartige Vordringen der Zellen in das Gewebe deutlich zu erkennen.

Fig. 7, Taf. XII endlich zeigt zwei Zellschläuche, die in die Spalten des lockeren Bindegewebes der Submokosa eingedrungen sind.

Wir haben auf Grund dieser Befunde die Diagnose auf Endotheliom gestellt, auf ein von dem Endothel der Blutgefäße ausgehendes Endotheliom.

Wenn wir nun noch einmal kurz die Gründe zusammenfassen, die zu der Diagnose eines Endothelioms geführt haben, so ergibt sich Folgendes:

Kankroid und Karzinom lassen sich mit Sicherheit ausschließen — es handelt sich um einen infiltrierend wachsenden Tumor und zwar um einen Tumor, der an den Stellen, an denen nicht bereits eine diffuse Zellproliferation eingetreten ist, in teils gleichgerichteten, teils plexiformen Schläuchen in die Gewebe eindringt und für sein Vordringen vorzugsweise die Saftspalten benutzt. Die Zellen haben einen so ausgesprochen epitheloiden Charakter, sondern so wenig Intercellularsubstanz ab, daß an das Bestehen eines Sarkoms nicht zu denken ist. Die jüngsten Partien der Geschwulst zeigen in unzweideutiger Weise eine primäre Wucherung der Blutgefäß-Endothelien, so daß hier, d. h. an den Gefäßen der Submocosa, unzweifelhaft der Ausgang des Tumors zu suchen ist.

Auf die Frage nach dem Zusammenhang zwischen dem Bestehen von Hämorrhoiden und der Entwicklung des malignen Endothelioms wird man antworten müssen, daß die durch das langjährige Bestehen von Hämorrhoiden geschaffenen mechanischen Verhältnisse am Anus die Ursache für die maligne Degeneration gegeben haben. Der Durchtritt der Fäkalmassen durch die strikturierte Analöffnung hat den Reiz gegeben, auf den diesmal nicht das Epithel, nicht das Bindegewebe, sondern die Endothelien der Blutgefäße reagiert haben.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Dr. Karewski für die gütige Überlassung des Falles, und dessen Assistenten, Herrn Dr. Landau, für das liebenswürdige Interesse, das er an meiner Arbeit genommen hat, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

## Erklärung der Abbildungen auf Taf. XII.

Fig. 1. Übersichtsbild (Lupenvergrößerung). Rechts oben ein Stück Epidermis, nach links und nach unten der dunkelgefärbte Tumor.
Fig. 2. (Ölimmersion.) Ein Stück aus dem Tumor, große teils rundliche, teils polygonale Zellen, Mitosen.
Fig. 3. (Vergr. 1 : 450) Partie aus dem Stiel. Zellzüge im Verlaufe der Saftspalten und Zellnester.
Fig. 4. (Vergr. 1 : 450) Blutgefäß auf dem Querschnitt, an einer Stelle beginnende Intimawucherung.
Fig. 5. (Vergr. 1 : 450) Blutgefäß längs getroffen mit Intimawucherung.
Fig. 6. (Vergr. 1 : 450) Gruppe von Blutgefäßen. Hineinwuchern der Intimazellen in das Nachbargewebe.
Fig. 7. (Vergr. 1 : 450) Zellschlauch im Verlaufe einer Saftspalte.

# XXVIII.

# Über eine besondere Drüsenformation in der Prostata.

Von

Dr. med. Alfred Rothschild, Arzt in Berlin.

(Hierzu 3 Abbildungen im Text.)

Bei den Untersuchungen und der histologischen Revision von dreißig Prostatadrüsen, deren Resultate von mir in diesem Archiv Bd. 173 niedergelegt sind, habe ich bei drei dieser 30 Organe Stellen der Drüsensubstanz gefunden, deren Besonderheit mich zu einer speziellen Untersuchung des noch übrigen Materials aufforderte. Im Beginn dieser Untersuchung erschien eine Arbeit von Albarran et Hallé,[1]) welche mein Interesse an diesen meinen Befunden noch vermehrte. Äußere Umstände sind die Ursache, daß diese Beobachtungen erst jetzt veröffentlicht werden können.

Die genannten Autoren bringen in ihrer Arbeit eine neue Auffassung über eine kleine Gruppe von Fällen von Prostatahypertrophie. Sie beanspruchen hinsichtlich dieser Gruppe das

[1]) Albarran et Hallé. Hypertrophie et néoplasies épitheliales de la prostate. Annales des maladies des organes génito-urinaires. XVIII. 1900.

Verdienst, den Nachweis in ihren Präparaten zu liefern, daß es sich um eine rein epitheliale Wucherung mit Tendenz zur malignen Entwicklung, um den Beginn eines Karzinoms handle. Zu meiner Überraschung fand ich, indem ich die Beschreibungen und die Abbildungen in jener Arbeit mit meinen Präparaten verglich, daß eine große Ähnlichkeit der Befunde der französischen Autoren bis zu einem bestimmten Grade mit denjenigen Befunden besteht, die ich hier beschreiben will.

Wenn auch meine Befunde an und für sich — schon in ihrer vereinzelten Zahl — selbst im Verein mit zwei anderen, mir zur Verfügung gestellten, ähnlichen Befunden keinen genügenden Anhalt geben, um mehr mit ihnen anzufangen, als sie einfach zu beschreiben, so veranlassen sie mich doch auf die Ausführungen der beiden französischen Autoren und deren weitgehenden Schlußfolgerungen etwas näher einzugehen.

In ihrer ausführlichen Arbeit rekapitulieren diese Autoren zuerst ihren bisherigen Standpunkt in der histologischen Auffassung der Formen der Prostatahypertrophie. Trotz der Arbeiten von Ciechanowski halten sie an dem seit alters her von einem Autor zum andern im wesentlichen übernommenen Einteilungsprinzip der Formen der Prostatahypertrophie fest und stellen drei Kategorien auf, rein formal, je nach dem quantitativen Verhältnis der drei Hauptsubstanzen der fertig entwickelten Hypertrophie der Drüse zueinander: 1. die Hypertrophie glandulaire pure, 2. die Hypertrophie mixte, 3. die Hypertrophie fibreuse pure. Dieses grob-deskriptive und für die genetische Forschung bisher ziemlich unfruchtbar gebliebene Prinzip der Einteilung der Formen der Prostatahypertrophie hatte schon Guyon versucht zu verlassen, um es aufzulösen durch die Theorie von der arteriosklerotischen Genese der Prostatahypertrophie. Bekanntlich haben aber spätere Forschungen anderer Autoren ergeben, daß diese Theorie nicht haltbar war. Ich übergehe verschiedene andere pathogenetische Theorien, die auch auftauchten, aber ungeeignet waren, exaktes Material zur Histogenese zu liefern. Ciechanowski war der erste, der eine exakte, umfassende, histogenetische Erklärung für die Mehrzahl der Fälle von Prostatahypertrophie aufstellte. An dieselbe schlossen sich ergänzend meine Untersuchungen an.

Es erscheint hier überflüssig, die Resultate der Untersuchungen von Ciechanowski genauer wiederzugeben. Ich verweise auf seine eigenen Arbeiten und meine Publikation in diesem Archiv, 173. Bd. 1903. Indem Ciechanowski als den wesentlichen histologischen Vorgang chronisch-entzündliche Prozesse in dem Bindegewebe und in der Drüsensubstanz für die Erklärung der Bildung der Prostatahypertrophie anspricht, sucht er — um es kurz hier nur zu erwähnen — die in dem oben erwähnten Einteilungsprinzip der Formen der Prostatahypertrophie bisher zusammengefaßten und bekannten Veränderungen des Organs histologisch resp. histogenetisch alle darauf zurückzuführen, daß sie die unmittelbaren Folgen jener chronisch-entzündlichen Prozesse sind.

Albarran und Hallé dagegen beharren auf dem Standpunkt, das jede senile Prostatahypertrophie im wesentlichen eine glanduläre Proliferation darstelle. Trotzdem sagen sie an einer Stelle[1]) ihrer oben bezeichneten Arbeit: pour notre compte nous avons aucune repugnance à admettre que l'hypertrophie prostatique est, dans un bon nombre de cas, une variété de prostatite.

Aus dem Rahmen des bisherigen histologischen und klinischen Begriffs der Prostatahypertrophie nehmen sie indessen einige neue Beobachtungen an 14 Fällen heraus, welchen im wesentlichen ihre Arbeit gewidmet ist. Aber sie lassen es auch für diese Fälle dahingestellt, ob nicht in ihrer Entwicklung eine chronische Entzündung der Prostata von Bedeutung ist.

Meine eigenen hier noch näher zu beschreibenden Beobachtungen betreffen drei Fälle aus der Reihe jener 30 Prostataorgane, welche ich infolge des liebenswürdigen Entgegenkommens des leider kürzlich verstorbenen Prof. Langerhans (Städt. Krankenhaus Moabit) untersuchen konnte und welche in meiner Publikation, dieses Archiv Bd. 173, in einer Tabelle S. 126 zusammengestellt sind. Ich lasse dieselben hier folgen.

Fall 1. (Dieses Archiv Bd. 173. Tabelle Fall Nr. 22.)

Alter 41 Jahre. Klinische Diagnose: Tuberc. pulmon.

Anatomische Diagnose: Phthis. chron. ulcer. lev. pulmon. Pleuritis fibrin. tuberc. Intumescent. gland. bronchial. Dilatat. et Hypertroph.

[1]) S. 242.

ventric. dextr. Tumor lien. Myocardit. Nephrit. Hepatit. parench. Hypertroph. prostat. Hypertroph. trabec. vesic. urin.

Mikroskopisches Bild der Prostata: Drüsenlumina im allgemeinen reichlich gefaltet, zum Teil mit sehr viel Eiterinhalt, reichlich interstitielle Rundzellenansammlung, teils mehr herdweise, teils diffus, auch in

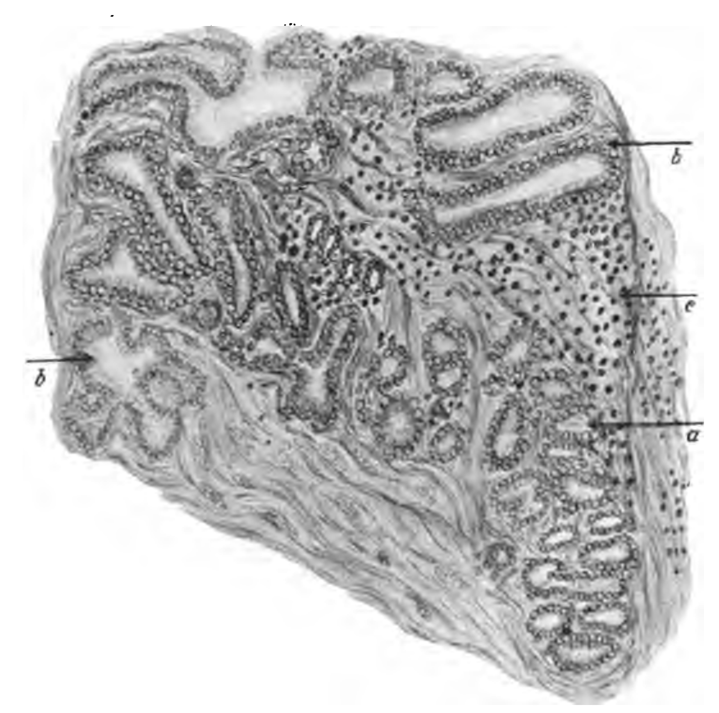



Fig. 1 (Fall 1).

Ein langgestreckter kleinerer Herd von kleinen, runden, dicht beisammenliegenden faltenlosen oder kaum gefalteten Drüsenquerschnitten (a), der an einer Seite an gewöhnliche große, teils viel gefaltete Drüsenlumina (b) sich anschließt, an drei andern Seiten in die Muskel- bezw. Zwischensubstanz eingebettet liegt; letztere zeigt an einer Seite diffuse interstitielle Rundzellenansammlung (c). Leitz, Ocular 1, Objektiv 5, Tubus 170.

großer Entfernung von Drüsen, aber auch para- und periglandulär. An einer Stelle finden sich, fürs bloße Auge kaum stecknadelkopfgroß zu sehen als feine Schattierung, im Schnittpräparat Herde, welche im mikroskopischen Bilde sich von der übrigen Drüsensubstanz durch ihre verschiedene Gruppierung und Form abheben. Es handelt sich um Gruppen von etwas über ein Dutzend kleiner, dicht beisammen liegender Drüsenquerschnitte.

Die Gruppen liegen nicht ganz isoliert im interstitiellen Gewebe, sondern an einer Seite dicht neben Partien der gewöhnlichen Bilder der Drüsensubstanz der Prostata, allmählich in sie übergehend. Diese besonderen Gruppen der Drüsensubstanz bestehen aus Haufen von ganz kleinen, mehr oder weniger einfach runden Drüsenquerschnitten mit entsprechend engem Lumen, ohne Faltung der Epithelwand, dicht aneinander gereiht. Der wesentliche und in die Augen fallende Unterschied liegt in der Kleinheit der einzelnen Drüsenquerschnitte und deren Faltenlosigkeit, sowie der geringen, stellenweise fast kaum sichtbaren Menge der Zwischensub-




Fig. 2 (Photographie).

Ein Schnitt durch die ganze Prostata (Fall 2). a und b sind die in diesem Organ gefundenen Herde von dichterer, aus den aus Fig. 1 ersichtlichen Formen der Drüsentubuli zusammengesetzter Drüsensubstanz; a geht diffus ins Zwischengewebe über, b ist mehr circumscript. Die übrigen Drüsenteile zeigen die großen, teilweise cystisch erweiterten Drüsenquerschnitte und die fächerförmige Anordnung der Drüsensubstanz. Dreifache Vergr.

stanz zwischen den einzelnen Drüsenquerschnitten. Ähnlich kleinere, einfache Drüsenlumina finden sich mehr oder weniger vereinzelt auch im ganzen Organ zerstreut vor, neben den gewöhnlichen, großen und vielfach gefalteten Drüsenquerschnitten. Alle derartigen Drüsenlumina sind aber scharf gegen das Zwischengewebe abgegrenzt, in ihrer Nähe finden sich häufig Rundzellen zerstreut in Zwischengewebe, sind indessen durch die stärkere Kernfärbung und kleinere Form der Kerne leicht erkenntlich gegenüber den Epithelzellen. Im Epithelkleid selbst ist kein Unterschied von dem der großen, gewöhnlichen Drüsenlumina der Prostata.

In Serienschnitten ist zu verfolgen, daß diese Gruppen von solchen kleinen Drüsenlumina sich allmählich verkleinern und sich in dem Zwischengewebe derart verlieren, daß zuletzt an der Stelle nur noch vereinzelte, kleine Drüsenquerschnitte mehr zu sehen sind. — Von diesem Fall ist in Fig. 1 eine solche Gruppe abgebildet.

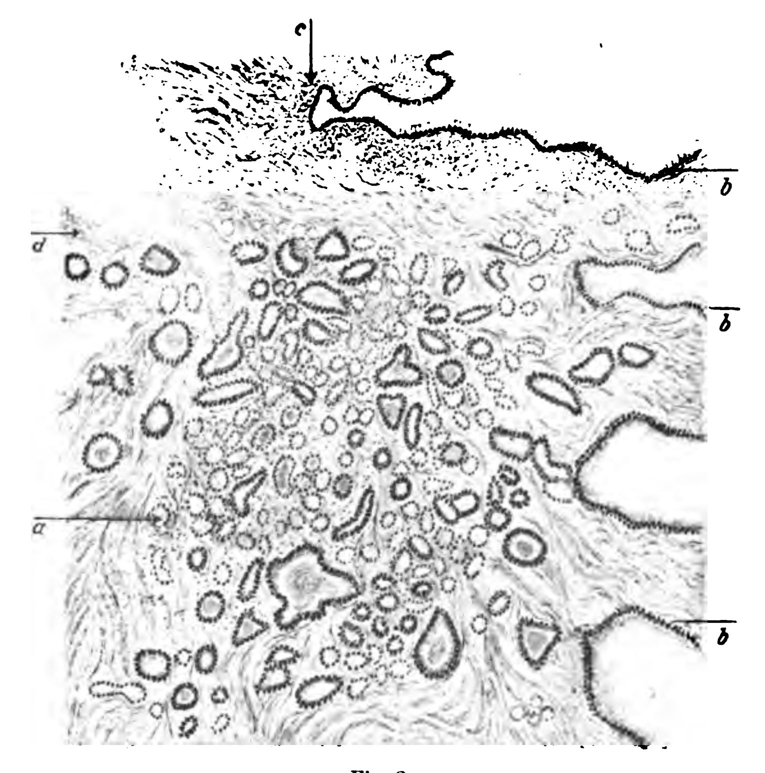



Fig. 3.

Stärkere mikroskopische Vergrößerung eines Teils der in Fig. 2 mit a bezeichneten Stelle. a kleine, runde Drüsenquerschnitte; b erweiterte, teils noch etwas gefaltete, große Drüsenlumina; c Rundzellenansammlungen paraglandulär; d Kapillare. Leitz, Ocular 1, Objektiv 3, Tubus 165.

Fall 2. (Dieses Archiv Bd. 173. Tabelle Fall Nr. 23.)

Alter 48 Jahre. — Klinische Diagnose: Carcinom. ventric. Intumescent. glandul.

Anatomische Diagnose: Carcinom. magn. ulcer. ventricul. pariet. post. Carcin. metast. glandul. epigastr. retroperiton., omenti. Gastrit. catarrh. Emphysem. alveol. pulmon. Oedem. pulmon. Adhaes. pleurar. nonnull. Dilatat. et hypertroph. lev. ventric. dextr. Tumor. magn. lien.

**Mikroskopisches Bild der Prostata:** Im Gesamtquerschnitt durch die ganze Prostata präsentiert sich die ziemlich fächerförmige Anordnung der Drüsentubuli nach dem urethralen Zentrum hin. Die peripheren Drüsenlumina sind stark erweitert. an einzelnen Stellen dichtere Rundzellenansammlungen rings um einzelne Drüsenlumina und letztere teils dadurch zusammengedrückt. teils gefüllt mit corpor. amylac. Das Organ, welches, wie alle andern auch, im ganzen vor dem Einlegen in die Härtungsflüssigkeiten in etwa $\frac{1}{4}$ cm dicke, senkrecht zum Verlauf der Urethra gelegte Querschnitte zerteilt worden war, enthielt durch verschiedene solche Querschnitte hindurch verfolgbar, einige Zonen mit auffallender Drüsensubstanz in der einen Seitenhälfte (vgl. Fig. 2 a, b).

Diese Zonen sind schon mit dem bloßen Auge im fertigen, mikroskopischen, gefärbten Schnitt, wenn man das Licht durch denselben fallen läßt, herauszuerkennen, infolge der besonderen, durch die Kernfärbung der dichteren Drüsensubstanz bewirkten Schattierung. Sie liegen zwischen und neben erweiterten, großen Drüsenlumina und Kapillaren. Der Durchmesser der größeren beträgt im Schnittpräparat etwa 5 mm.

Mikroskopisch mit schwacher Vergrößerung erkennt man, daß es sich um einen Knäuel von nach den verschiedensten Richtungen hinziehenden und dementsprechend vom Messer getroffenen, feinen. schmalen Tubuli handelt. Dazwischen zuweilen interstitielle Rundzellenansammlungen; aber nirgends eine atypische Wucherung des Epithels der Kanälchen (vgl. Fig. 3). Bei stärkerer Vergrößerung sieht man bei genügend dünnen (10 $\mu$) Schnitten und in mehr oder weniger senkrecht zum Verlauf getroffenen Querschnitten der Drüsentubuli, daß deren Epithel das gleiche ist und die gleiche Anordnung wie in den Drüsenlumina der übrigen, gewöhnlichen Drüsensubstanz zeigt. Ferner, daß der Unterschied gegenüber der letzteren nur darin liegt, daß es sich um bedeutend kleinere, feine Drüsentubuli handelt, deren Wandung keinerlei sogenannte Faltungen hat, sondern eine einfache, je nach der Schnittrichtung mehr oder weniger ovale Rundung bloß darstellt. Das Zwischengewebe zwischen den einzelnen kleinen Drüsenquerschnitten ist an Menge minimal, zuweilen nur ein feiner Saum. In einzelnen Präparaten aus kleineren Serien von Schnitten sieht man mikroskopisch nur noch eine Zone von vereinzelt und im Stroma zerstreut weit auseinanderliegenden und durch ihre feine. kleine, rundliche oder ovale Form auffallende Drüsenquerschnittchen an der Stelle, wo in andern Präparaten die dichteren Knäuel solcher Drüsentubuli liegen. Es ist aber aus allen Präparaten aus dem ziemlich vollständigen Gesamtrest des Materials zu erkennen, daß nur an diesen Stellen des Organs und nur auf ein und derselben Hälfte der Drüse diese Art von Drüsensubstanz sich befindet. Die eine größere derartige Gruppe (Fig. 2 a) geht ziemlich allmählich in die gewöhnliche Substanz des Organz über, sich teils an die bekannten gewöhnlichen Formen der Drüsenlumina anschließend, teils sich im Zwischengewebe verlierend. Eine mehr an der Peripherie des Organs gelegene Gruppe (Fig. 3 b) stellt dagegen einen runden Herd von

Drüsensubstanz dar, der sich scharf von der ihn ganz umgebenden reichlichen Zwischensubstanz abhebt.

Fall 3. (Dieses Archiv Bd. 173. Tabelle Fall Nr. 24.).

Alter 35 Jahre. — Klinische Diagnose: Pneumonia dextr., Lungengangrän.

Anatomische Diagnose: Hepatisat. lob. et lobular. multipl. pulmon. Haemorrhag. punct. multipl. pleurar. sin. Hypertroph. ventriculor. (präcip. dextr.). Laryngit. Tracheit. Bronchit. catarrh. purul. Hyperplasia lev. pulp. lien. Myocardit. Nephrit. Hepatit. par. Gastro-enterit. cyanot. catarrh. Varic. ani.

Mikroskopisches Bild der Prostata: Rundzellenansammlungen peri- und paraglandulär und diffus im interstitiellen Gewebe. Keine Eiterzellen in den Drüsenlumina, sondern nur reichlich desquamiertes Epithel; die Epithelwand der Drüsengänge reichlich gefaltet; die Drüsenlumina stark erweitert. An einer Stelle scharen sich um einen großen, im Schnitt ein Stück weit längs getroffenen Drüsenkanal, desgleichen um einige zunächst liegende benachbarte größere Drüsenquerschnitte, Gruppen von kleinen, feinen, dicht zusammenliegenden Drüsengängen, die nur durch feine, teils kaum sichtbare Zwischensubstanz getrennt sind, in ihrer Epithelwand keinerlei Faltung zeigen, deren Epithel aber genau von der Form desjenigen der übrigen Drüsensubstanz ist. Eine atypische Wucherung desselben ist nirgends zu erkennen. Es finden sich aber in der Nähe, diffus zerstreut im interstitiellen Gewebe, Rundzellen. Die ganze Ausdehnung der hier besonders gekennzeichneten Gruppen von Drüsengängen ist, mit dem bloßen Auge betrachtet, in ihrem größten Durchmesser kaum ein Millimeter.

Es ist bekannt und meine Untersuchungen haben es mir auch bestätigt, daß die Dichtigkeit und Menge der Drüsensubstanz im allgemeinen in ihrem Verhältnis zur Zwischensubstanz in der Prostata individuell in gewissen Grenzen sehr deutlich verschieden ist. Stellenweise ist in einigen Organen das gewöhnliche Drüsengewebe sehr dicht beisammen und das Zwischengewebe dort nur aus schmalen Leisten bestehend, stellenweise ist letzteres reichlicher, so daß die einzelnen Drüsengänge weit auseinander liegen. Beide Arten von Bildern gehen auch im selben Präparat oft unmerklich ineinander über. Von diesem wohlbekannten Bild des Prostatadrüsengewebes heben sich die hier beschriebenen Befunde der Drüsensubstanz deutlich ab. Außer den eben bezeichneten drei Fällen habe ich allerdings auch in verschiedenen andern der von mir untersuchten Organe mikroskopische Bilder der Drüsensubstanz gefunden, welche Übergänge darstellen von der gewöhnlichen Form der

Drüsensubstanz zu den in den drei Fällen näher beschriebenen besonderen Gruppen von Drüsenkanälchen, indem zwischen zumeist besonders reich gefalteten Drüsenquerschnitten einzelne, ja bis etwa ein halbes Dutzend solcher auffallend kleinen, mehr oder weniger kreisrunden Drüsenquerschnittchen dicht beisammen liegen, denen jede Faltung der Wandung fehlt, neben kleinen andern Drüsenquerschnitten, die die ersten Anfänge solcher Faltung ihrer Wand zeigen. Ich fand solche Übergänge und Andeutungen in fünf Fällen der dreißig von mir untersuchten Prostatadrüsen (Tabelle Nr. 5, 16, 21, 25, 29).

Was die Deutung dieser Befunde angeht, so gewinnt man an einzelnen Stellen einen Eindruck, als ob die großen Drüsenlumina mit ihren vielen, in das Lumen vorspringenden Leisten, den aus Zwischensubstanz und der Epithelschicht bestehenden Faltungen, erst dadurch entstanden seien, daß eine Summe dicht benachbarter, kleiner, einfach runder Drüsenlumina ineinander übergegangen und konfluiert seien; diese Leisten sehen dabei aus wie die letzten Spuren der Zwischenwände. Darnach wäre das Ursprüngliche die kleine, einfache, rundliche Form der Drüsenkanälchen. Mit dieser Vorstellung, sie stützend, stimmen überein die mikroskopischen Bilder von Schnitten, welche ich von der Prostata eines sechs Wochen alten Kindes vor Jahren gemacht habe, und welche ich jetzt zum Vergleich durchgesehen habe. Dort sind die einzelnen Querschnitte der Drüsenlumina verhältnismäßig klein, einfach rund, fast nirgends findet sich eine in das Lumen hineinspringende Leiste, hin und wieder eine feine Andeutung bloß. Es scheinen in diesem frühen Lebensalter die einzelnen Drüsenkanälchen noch aus ganz einfachen, wenig verzweigten und in ihrer Wandung nicht gefalteten, kielrunden Gängen zu bestehen.

Indessen mangels jedes anderen und bestimmteren Anhaltspunktes zur besseren Aufklärung über die Bedeutung dieser verschiedenen Formen der Drüsensubstanz aus der Zeit des mittleren Mannesalters, würde ich mich bescheiden mit der einfachen Beschreibung derselben, da meines Wissens darauf bis in die letzte Zeit noch nirgends genauer und besonders in der Literatur hingewiesen ist, wenn nicht eben die Beschreibungen und Befunde, welche Albarran und Hallé veröffent-

lichen, mich zum Vergleich mit meinen Befunden veranlassen würden.

Diese Arbeit beschäftigt sich nicht nur mit anatomisch-histologischen Befunden, sondern auch mit klinischen Beobachtungen und aus beiden gezogenen, weitgehenden Schlußfolgerungen.

Von vornherein beeile ich mich zu betonen, daß, soweit diese Autoren histologische Beschreibungen von gutartig zu charakterisierenden Drüsenformationen geben, ihre Beschreibungen und Bilder mit meinen eigenen Beobachtungen und Befunden vollständig gleich sind. Dieser Umstand ist es, der die Brücke für mich bildet, um auf ihre Untersuchungen näher einzugehen. Von dem Punkt aber, wo sie eine atypische, epitheliale Wucherung, kurz eine maligne Form histologisch beschreiben, trennen sich unsere histologischen Beobachtungen. Sie arbeiteten an einem Material, das einem viel höheren Lebensalter entstammte, als das meinige, mit einer Ausnahme, wo sie einen 49 jährigen Mann untersuchten. Freilich ist es gerade dieser Fall, bei dem sie die weitgehendsten, atypischen, epithelialen Infiltrationen beschreiben. Es ist natürlich unmöglich, Präparate anderer Autoren resp. deren Deutung aus Zeichnungen und bildnerischen Reproduktionen anzugreifen, ohne die Präparate selbst gesehen zu haben.

Um bei Untersuchungen der Prostata überall die Struktur der Drüsenformation, die typische Schichtung des Epithels in zwei Lagen deutlich zu machen, dazu sind genügend dünne Schnitte (10 μ) notwendig und zur vollen Übersicht gehören Serienschnitte, wie schon Ciechanowski und ich früher betont haben. Die französischen Autoren geben aber nicht an, von wie dünnen Schnitten sie ihre Bilder entnommen haben. An zu dicken einzelnen Schnitten erlebt man aber leicht Täuschungen ähnlicher Art, daß eine atypische Wucherung des Epithels vorhanden zu sein scheint. Außerdem sind bei mäßiger Vergrößerung Unterscheidungen zuweilen recht schwierig zwischen den interstitiellen Zellanhäufungen chronisch-entzündlicher Art in der Nachbarschaft der Drüsensubstanz und den epithelialen Zellen besonders der unteren Schicht der Drüsengänge, zumal wenn ein geschlängelt verlaufender Drüsengang schräg im Schnitt getroffen wird, und wenn der Schnitt

nicht dünn genug ist. Die Bilder und Zeichnungen der Autoren, soweit sie hierher gehören, sind aber mikroskopische Vergrößerungen mäßiger Art.

Konnte ich nun auch selbst einerseits nichts Malignes in meinen Präparaten finden, so zeigen andererseits auch meine Präparate bei schwacher Vergrößerung ähnliche Stellen, wie sie die Autoren als atypische, epitheliale Wucherungen bezeichnen; stärkere mikroskopische Vergrößerungen lassen aber deutlich erkennen, daß es sich dabei in meinen Präparaten um entzündliche Rundzellenanhäufungen um Drüsenkanäle herum handelt. Wenn man allerdings in der Arbeit der Autoren auf Beschreibungen stößt, wie bei ihrem Fall IX, der einen 73jährigen Mann betrifft, und wo es heißt, es fänden sich in den mikroskopischen Bildern der Prostata an einzelnen Stellen: „cavités glandulaires peu ramifiées, très-dilatées, remplis d'amas épitheliaux dégénérés et de concretions. Autour de ces cavités glandulaires existe une infiltration épitheliale diffuse, déjà assez étendu“, — so drängt sich mir doch der Gedanke auf, es möchten die Autoren im wesentlichen dieselben Bilder wie ich gesehen haben, sie aber anders als ich deuten. In meinen Präparaten läßt sich bei genügend dünnen Schnitten an ähnlichen Stellen die typische Epithelialwand und die peri- oder paraglanduläre, entzündliche Rundzellenwucherung deutlich voneinander unterscheiden. Es handelt sich bei Albarran und Hallé da um einen Fall mit eitriger Ureteropyelitis und miliaren Rindenabszessen der Niere!

Wenn immerhin die Deutung des malignen Charakters der von den Autoren beschriebenen Gebilde auf dem histologischen Gebiete mangels direkten Vergleichs der Präparate nicht angreifbar ist, so muß die von den Autoren gegebene klinische Anschauung der 14 Fälle, wie sie sie zur Stütze des malignen Charakters derselben beschreiben, vollständig abgelehnt werden.

Denn die Autoren konstruieren aus ihren 14 Fällen heraus ein direkt bösartiges Krankheitsbild mit einer besonderen Kachexie, die plötzlich einsetze und weit über die bei alten Prostatikern gewöhnliche hinausgehe.

Es ist schwierig an und für sich, bei kranken Greisen

einen speziellen Charakter ihrer Hinfälligkeit klinisch zu unterscheiden.

Die 14 Fälle der Autoren umfassen mit einer Ausnahme Männer von 74 bis 78 Jahren. Davon starben:

Zwei Fälle (Nr. 1 und 4) drei Tage nach der Aufnahme in die Klinik, einer davon kommt schon komatös herein und stirbt an Gehirnblutung. Ein Fall (Nr. 8) kommt sterbend ins Spital. Ein Fall (Nr. 9) stirbt dort gleich. Ein Fall (Nr. 2) stirbt vier Tage nach der Aufnahme. Ein Fall (Nr. 13) „nach wenigen Tagen". Ein Fall (Nr. 14) nach acht Tagen im Anschluß an eine Gangrän, 73 Jahre alt.

Von den anderen sieben Fällen sterben:

Zwei Fälle (Nr. 3 und 5) im Anschluß an eine Cystotomie, beide 68 Jahre alt, der eine fieberte vorher dauernd, der andere hatte eine Blasenneubildung. Ein Fall (Nr. 6) betrifft einen erst 49 jährigen Mann, derselbe ist starker Alkoholiker, bekommt im Spital Furunkel und Anthrax und stirbt. Bei einem weiteren Fall (Nr. 11) fehlt überhaupt jede klinische Notiz.

Es bleiben drei Fälle übrig (Nr. 7, 10, 12), bei denen zwar eine kurze Anamnese und Diagnose verzeichnet ist, bei denen aber die Notizen über klinische Beobachtung und Aufenthalt im Spital einfach fehlen. Bei zwei davon, einem 71 jährigen und einem 75 jährigen Greis, enthalten die Autopsienotizen den Vermerk: doppelseitige Pyelonephritis.

Ein ausführliches Sektionsprotokoll fehlt übrigens auffallenderweise bei allen 14 Fällen. Die Autopsienotizen betreffen fast nur die Harnorgane. Um aber eine einwandfreie Kritik der Ursachen der besonderen Hinfälligkeit dieser 14 Toten in ihrer letzten Lebenszeit zu geben, wäre vor allem ein genaues Sektionsprotokoll erforderlich.

Bei sieben der Fälle ist nur notiert: eitrige Pyelonephritis; davon ein Fall (Nr. 9) ohne Angabe, ob doppelseitig oder nicht, aber mit miliaren Rindenabscessen der Niere: die sechs übrigen Fälle haben eine doppelseitige Pyelonephritis; davon zwei Fälle (Nr. 2 und 6) mit miliaren Rindenabscessen der Niere; ein Fall (Nr. 8) zugleich mit Peritonitis und Blasenperforation; und die drei Fälle Nr. 10, 12, 13 ohne weitere Komplikation.

Bei einem Fall (Nr. 1) ist bloß notiert: Pyelonephritis, neben Sklerose der Aorta und der renalen Arterien; der Mann starb an Gehirnblutung; bei einem Fall ist notiert (Nr. 3): miliare eitrige Abscesse in der Niere.

Es bleiben noch fünf Fälle übrig; da ist notiert: bei einem Fall (Nr. 4): Nephritis interstitial., Aortenatherom, Herzhypertrophie; der Mann kommt komatös schon ins Spital; bei einem Fall (Nr. 5): Nephritis und Blasenenneoplasma, dieser stirbt am selben Tage der Operation; bei den übrigen drei Fällen (Nr. 7, 11, 14) fehlt überhaupt jede Autopsienotiz.

Aus diesem Krankenmaterial läßt sich meines Erachtens kein besonderes klinisches Bild einer auf der Grundlage einer supponierten malignen Neubildung beruhenden, außergewöhnlichen Kachexie herauskonstruieren.

Daß eine maligne, epitheliale Wucherung sich auch in einer durch chronische und entzündliche Prozesse veränderten Drüse entwickeln kann, ist nichts Neues an und für sich. Demgemäß sind in dieser Frage diejenigen Fälle nicht bedeutungsvoll, welche die Autoren in einer zweiten Serie als „observations cliniques pures“ beschreiben. Es handelt sich dabei um fünf alte Leute, bei denen teils durch nur rein anamnestische Erhebungen, teils durch die eigenen Beobachtungen und frühere Untersuchung der Autoren selbst festgestellt wurde, daß die betreffenden Kranken eine Prostatahypertrophie hatten, und wo dann später durch die klinische Untersuchung, die rektale Palpation, ein Prostatakarzinom in vivo zweifellos sicher festgestellt werden konnte. Das gleiche gilt von den beiden letzten Fällen (Nr. 23 und 24) der Autoren, bei denen durch operativen Eingriff eine Prostatahypertrophie zuerst diagnosticiert war, und später, durch in vivo vorgenommene klinische Untersuchung, die nachträgliche Entwicklung eines Karzinoms diagnosticiert werden konnte.

Diesen klinischen Beobachtungen der Autoren gegenüber bin ich in der Lage, zwei Hypertrophiefälle zu beschreiben, deren klinische Untersuchung und Beobachtung stattgefunden hatte und von denen mir mikroskopische Präparate vorgelegen haben, welche in ihren histologischen Bildern in die Reihe meiner eigenen, oben beschriebenen drei Fälle gehören und dieselben ergänzen.

Als ich meine mikroskopischen Präparate der oben beschriebenen drei Fälle Herrn Privatdozenten Dr. Pick in Berlin unterbreitete, konnte derselbe mir seinerseits die Schnitte von zwei Fällen vorlegen, welche dieselben mikroskopischen Bilder zeigten wie meine Präparate, und welche ihm auch in der Reihe seiner Beobachtungen durch die Besonderheit der Drüsenformation aufgefallen waren. Durch seine Freundlichkeit, sowie durch das bereitwillige Entgegenkommen des Kollegen Dr. A. Freudenberg, aus dessen klinischer Beobachtung beide Fälle stammen, bin ich in den Stand gesetzt, über diese beiden Fälle zugleich mit klinischen Notizen hier zu berichten. Den beiden geschätzten Herren spreche ich an dieser Stelle meinen Dank aus.

### Fall 1.

70jähriger Mann. Anamnese: Vor 6 Jahren Facialislähmung (Apoplexie?); vor etwa 5 Monaten die ersten Harnbeschwerden, heftigen Harndrang, Brennen in der Urethra nach der Miktion; seit etwa 2 Monaten nächtlicher Harndrang; vor einem halben Monat retentio compl., seitdem regelmäßige Katheterisation 2- bis 3mal im Tag und keine Spontanmiktion mehr. Status bei der Aufnahme (27. 10. 03): Kräftig, groß, Fettpolster gut; per Nelaton, der gut die Urethra passiert, klarer Urin entleert.

Prostata per rectum links halbborsdorferapfelgroß, rechts wesentlich größer und überall sehr hart, aber wenig knollig; keine inguinale Drüsenschwellung. Kystoskopie: Zwei Seitenlappen, nach hinten barrierenförmiger Wulst, Lappen derbknollig. Nichts Karzinomverdächtiges.

Bottinische Operation: Normaler Verlauf, dabei stößt sich ein etwa 6,2 cm langes Schorfstück ab. Funktionelles Resultat sehr gut, 2 Wochen nach der Operation Residualharn nur 5—8 ccm, Harndrang in 24 Stunden 5—6mal. 6 Monate post operationem Bericht des Hausarztes; Erfolg gut. Befinden gut. Ähnlicher Bericht auch 10 Monate später. Das von Dr. Pick mikroskopisch untersuchte Schorfstück enthält, schon fürs bloße Auge sichtbar, in rundlichen, etwa 2 mm großen Inseln Stellen mit besonders dichter, durch die stärkere Kernfärbung mit Hämatoxylin markanter Drüsensubstanz. Daselbst findet man mikroskopisch dicht beisammen gruppiert viele kleine Drüsenquerschnitte von einfacher, mehr oder weniger runder Form. ohne Faltung in der Epithelwand. Das Zwischengewebe zwischen diesen Drüsenlumina ist minimal, da kaum sichtbar, dort nur einen feinen Saum darstellend, so daß sich die ganze Partie prägnant abhebt von dem übrigen, an Zwischengewebe reichen Teil des Stückes; in diesem letzteren finden sich neben den gewöhnlichen Formen von reichlich gefalteten großen Drüsenlumina, umgeben von

breiten Streifen von Zwischensubstanz, vereinzelt auch einige kleine, einfache, nicht gefaltete Drüsenlumina, wie sie oben beschrieben sind.

Fall 2.

76jähriger Mann. Anamnese: Beginn des Harnleidens vier Jahre vor der jetzigen Beobachtung; seit drei Jahren Gebrauch des Katheters, zuletzt viermal in 24 Stunden. Selbständige Miction nur möglich bei überfüllter Blase mit starker Anspannung der Bauchpresse. Vor zwei Jahren beiderseits erfolglose Resektion des Samenleiters (18 cm). In der Familie mehrfach Karzinom vorgekommen.

Status bei der Aufnahme: Dekrepider Mann, stark abgemagert, Pyelitis, Cystitis. Residualharn 610—630 ccm.

Prostata per rectum von der Größe einer großen Zitrone, glatt, mittlerer Konsistenz, links größer als rechts. Bottini-Operation bei leerer Blase, Exitus zwei Tage post operationem infolge Durchbrennung einer an die Prostata herangezogenen, queren Blasenfalte an Peritonitis.[1])

Die von Kollegen Dr. Pick untersuchte Prostata ergab folgenden Befund: In verschiedenen Stücken, die aus verschiedenen Teilen der Drüse entnommen waren, sind mikroskopisch nur die oben beschriebenen Formen der Drüsensubstanz zu sehen, die kleinen, einfachen Drüsenquerschnitte, ohne Faltung der Epithelwand bei gewöhnlicher Form und doppelschichtiger Lage des Epithels; alle diese ganz kleinen Drüsenlumina dicht beisammen liegend, nur durch wenig Zwischensubstanz getrennt und gehalten, ohne Membrana propria, mit mäßigem Detritusinhalt im Lumen der kleinen Drüsenquerschnitte. Die gewöhnlichen großen Formen der Drüsensubstanz waren überhaupt nirgends zu sehen. Dr. Pick ist deshalb der Meinung, daß die ganze Drüse nur aus den oben beschriebenen Drüsenformen bestehe.

In beiden Fällen kann Dr. Pick mikroskopisch nirgends eine atypische Wucherung der Drüsensubstanz erkennen. Im ersten Fall spricht auch der weitere Verlauf in vivo gegen die Malignität der Erkrankung der Prostata.

Alle diese Befunde stimmen histologisch mit den Bildern überein, welche Albarran und Hallé als gutartiges Adenom der Prostata bezeichnen. Es gilt für die mit klinischen Beobachtungen verbundenen, soeben beschriebenen zwei Fälle, wie auch für meine drei rein anatomischen Beobachtungen, die ich eingangs dieser Ausführungen beschrieben habe.

Ich meinerseits lasse aber dahingestellt, ob diese Erscheinungsform der Drüsensubstanz, wie ich sie gesehen und hier beschrieben habe, in neoplastischem Sinn a priori zu deuten ist.

Ich finde in verschiedenen anderen der von mir untersuchten Organe zwischen den gewöhnlichen Formen der Drüsen-

[1]) Vgl. A. Freudenberg, Samml. klin. Vorträge. N. F. Nr. 328, S. 18.

substanz Übergänge zu dieser besonders beschriebenen Form; ich finde ferner ähnliche Bilder im jugendlichen Prostataorgan eines sechswöchigen Kindes.

Eine atypische Wucherung dieser Drüsenformen aber habe ich überhaupt nicht gesehen und kann deshalb über den Zusammenhang derartiger Formen mit dem Karzinom der Prostata aus meinen Beobachtungen heraus kein Urteil geben.

Es ist keine neue Auffassung, daß in einem drüsigen Organ auf der Basis eines chronisch-entzündlichen Reizzustandes eine maligne Entwicklung des epithelialen Teils sich einstellen kann. An und für sich aber haben diese Formen der Prostatadrüsensubstanz, wie ich sie gesehen habe, nichts an sich, was sie speziell als Übergangsbilder zur atypischen Wucherung, zur Malignität kennzeichnet, und ich kann nicht sagen, daß sie eine besondere Disposition zur atypischen Entwicklung schon in sich selbst tragen.

Ebenso glaube ich betonen zu müssen, daß es durch nichts bisher bewiesen ist, daß, wo sich solche Drüsenformationen in der Prostata befinden, dieselben histogenetisch als der Beginn und das Wesentliche der Entwicklung einer Prostatahypertrophie anzusehen sind. Zeitlich besteht auch kein Anhaltepunkt für eine kausale Beziehung dieser Erscheinungen zueinander. Denn entweder sind es Fälle, in denen noch keine Prostatahypertrophie vorhanden ist, wie in zwei von meinen Beobachtungen, oder soweit es die Befunde von Albarran und Hallé angeht, handelt es sich auch bei ihnen um einzelne Herde in schon recht gut entwickelten Fällen von Prostatahypertrophie, wo das große Volumen des Organs keinesfalls wesentlich gerade durch diese Herde entstanden oder zu erklären ist. Mindestens mit derselben Wahrscheinlichkeit wäre möglich, daß durch die Hypertrophie der Prostata sekundär erst die Wachstumssteigerung einer solchen Drüsenformation hervorgerufen werden kann.

Daß allerdings die Möglichkeit auch besteht, daß eine vergrößerte Prostata ganz aus solchen Drüsenformationen zusammengesetzt ist, darauf weist der letzte Fall, den ich aus den Beobachtungen von Pick und Freudenberg beschreiben konnte.

[1]) Jorès, Dieses Archiv Bd. 135, 1894, S. 242/43.

Es bleibt aber doch zu untersuchen, ob nicht auch unvergrößerte, ähnliche Prostataorgane zu finden sind. Jedenfalls scheint es sich aber um eine Seltenheit zu handeln.

Hierher gehört auch wohl teilweise ein Fall, den Jorès[1]) beschreibt, als eine sehr seltene Form adenomatöser Wucherung im Mittel- und linken Seitenlappen bei einem 85jährigen Mann. Inwieweit zwei Fälle von Albarran und Hallé (Nr. 3 und 8 ihrer Serie von 14 Fällen), wo diese Autoren auch die ganze Drüse aus adenomatöser, teils schon als „Epithelioma adénoide" (Fall 3), teils schon als krebsartig (Fall 8) von ihnen bezeichneter Drüsensubstanz zusammengesetzt finden, hier mitzuzählen sind, bleibt bei unserer Differenz über die Deutung der histologischen Bilder fraglich.

In bezug auf die Prostatahypertrophie im allgemeinen geht aus allen unsern neueren Erfahrungen hervor, und auch Albarran und Hallé betonen es, daß unter dem Einheitsbegriff der „Prostatahypertrophie" verschiedene Zustände des Organs zusammengeworfen werden und daß erst die neuzeitliche Forschung sie auseinanderzubringen beginnt. Ob und wieweit aber die von mir oben beschriebenen Drüsenformen in der Prostata überhaupt mit der Entwicklung der Prostatahypertrophie etwas zu tun haben, darüber müssen erst weitere Untersuchungen angestellt werden an einem größeren Material, als es mir zu Gebote steht und zu untersuchen aus Zeitmangel möglich ist.

Die Veröffentlichung dieser meiner Befunde galt dem Zweck, an meinem bescheidenen Teil beizutragen, die Kenntnisse über die Erscheinungsform der Drüsensubstanz in der Prostata exakter zu gestalten; denn aus den Arbeiten aller Autoren wie aus meinen eigenen Beobachtungen scheint mir hervorzugehen, daß zur Auflösung und Klärung der Meinungsverschiedenheiten erst darüber eine Übereinstimmung erzielt werden muß, was in der Prostatadrüsensubstanz als ursprünglich oder normal und was als eine pathologische Erscheinung zu gelten hat.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen fasse ich in folgende Sätze zusammen:

1. Die Beobachtungen von Albarran und Hallé betreffs ihrer 14 Fälle sind in histologischer Hinsicht teils zu bestätigen, teils, soweit die atypische, maligne Wucherung in Betracht

kommt, einer Nachprüfung mindestens bedürftig, aber hinsichtlich ihres klinischen Teils unhaltbar.

2. Es gibt in der Prostata — bei Leuten mittleren Alters — außer der bekannten Form der Drüsensubstanz mit den reichlich gefalteten, vielförmigen Drüsenlumina und mehr oder weniger reichlicher Zwischensubstanz noch eine besondere, nach dem adenomatösen Typ sich darstellende Drüsenformation: dieselbe besteht aus größeren und kleineren Gruppen von, im Querschnitt gesehen, dicht beisammenliegenden, auffallend kleinen, mehr oder weniger einfach kreisrunden und nicht gefalteten Drüsenlumina von im übrigen gleicher epithelialer Zusammensetzung und gleichem Inhalt, wie die gewöhnliche Drüsensubsubstanz, aber so klein, daß in manchen fast gar kein Lumen erkennbar ist, und ausgezeichnet durch das Zurücktreten der zuweilen kaum sichtbaren Zwischensubstanz.

3. Weitere Nachforschungen haben erst festzustellen, ob es sich um eine ursprüngliche Anlage und einen normalen Befund oder um eine neoplastische pathologische Bildung handelt. Im letzteren Fall ob und wieweit diese Bildungen histogenetisch mit der Prostatahypertrophie etwas zu tun haben, sowie darüber, ob diese besonderen Drüsenformationen häufiger als die gewöhnliche Formation der Drüsensubstanz der Prostata in atypischer Wucherung zu entarten die Neigung hat und so ihr Befund an und für sich eine besonders ungünstige Auffassung verdient.

---

# XXIX.
# Kleinere Mitteilungen.

## 1.
## Bemerkungen zu dem Aufsatz von Dr. P. Wichmann: Anatomische Untersuchungen über die Ätiologie der Prostatahypertrophie.

(Dieses Archiv Bd. 178.)

Von

Dr. Alfred Rothschild, Berlin.

Dr. Wichmann veröffentlichte in diesem Archiv unter Bezugnahme auf meine Untersuchungen eine Arbeit über die Histogenese der Prostata-

hypertrophie, deren Ausführungen mich zu einigen Bemerkungen veranlassen. Zur Grundlage derselben nehme ich in folgendem die Übersichtsliste, welche Wichmann über die Fälle seiner Arbeit beigab.

Das Wesentliche seiner Untersuchungen betraf die Nachprüfung des Befundes der entzündlichen Veränderungen und deren Folgen in der Prostata. Er benützte ein an Zahl kleineres Material als ich, das allerdings hinsichtlich des Lebensalters umfassender war, insofern es das erste Kindes- und Jünglings- neben dem Mannesalter und Greisenalter betraf.

Auf Grund der genannten Übersichtsliste stelle ich von vornherein fest, daß der Autor unter seinen 25 Fällen 20 mal selbst Rundzellenbefunde im Zwischengewebe angibt, wobei ich zunächst auf die quantitative und räumliche Ausdehnung dieser Befunde noch nicht näher eingehe. Der Autor hat also in 80 % seiner Fälle, allgemein betrachtet, Rundzellenbefunde im Zwischengewebe aufgenommen. Ich selbst habe Rundzellenherde im Zwischengewebe in 90 % meiner Fälle gefunden. In denjenigen 5 Fällen, bei denen ich annehme, daß der Autor keinen solchen Befund gemacht hat, beruht diese Annahme hauptsächlich darauf, daß in der Übersichtsliste seiner Fälle überhaupt keine Notiz darüber zu finden ist. So ist der Unterschied im Punkte der Rundzellenbefunde zwischen ihm und mir nicht groß und spricht eher für meine Auffassnngen als gegen dieselben.

Nun macht aber der Autor einen Unterschied zwischen sog. physiologischen Rundzellenansammlungen und pathologischen. Zunächst betone ich demgegenüber, daß es sich in meinen Fällen bei allen Organen um nicht „geringfügige“, sondern sehr prägnante Ansammlungen von uninucleären oder multinucleären Rundzellen gehandelt hat. Der Autor seinerseits fand — wie er im Text seiner Ausführungen angibt — „in 15 Fällen ganz geringfügige Herde, welche aus uninucleären, mit schmalem Protoplasmaleib versehenen Rundzellen mit stark tingierbaren Kernen bestehen. Meist circumscript angeordnet, waren sie 11mal subepithelial um die peripherischen Drüsenverästelungen gelagert, in 5 Fällen ebenfalls subepithelial um die Drüsenausführungsgänge gelegen, in 9 Fallen sah ich innerhalb des Stroma perivasculäre Anordnungen“. Der Autor fährt fort: „Damit bin ich auf den Begriff Infiltration gelangt, — eine Benennung, die nur durch eine gewisse Ausdehnung und Intensität des zugrunde liegenden Prozesses gerechtfertigt erscheint. Jedenfalls war eine solche Beurteilung für die in Rede stehenden Herde nicht anwendbar, es handelte sich um ein ganz geringfügig ausgedehntes, spärliches, Auftreten einiger Zellkörper, wie es physiologisch ohne weiteres erklärlich ist. Eine Einengung, Versteifung der Tubuli, eine Schwächung der Muskulatur, eine Kompression derselben und Behinderung des Sekretabflusses mit nachfolgender passiver Erweiterung der stromaufwärts gelegenen Drüsenabschnitte — diese von Ciechanowski und Rothschild mit Infiltration usw. in ursächliche Beziehungen gebrachten Wirkungen — sind hier ganz undenkbar.“

Neben diese Ausführungen des Autors stelle ich seine Angaben über sein technisches Vorgehen: „Die aus der Prostata gewonnenen Schnitte werden durch das Niveau des Samenhügels, senkrecht zur Harnröhrenachse, gelegt, da die Ausführungsgänge der Protasta mit ihren tubulösen Verästelungen in der Richtung der Strahlen einer Halbkugel verlaufen, deren Zentrum ungefähr in der Gegend des Samenhügels liegt. Auf diese Weise konnte ich jene Drüsensysteme, die in der Ebene des Samenhügels verlaufen, in ihrer ganzen Ausdehnung zu Gesicht bekommen. Nichtsdestoweniger wurden auch durch die übrigen Partien der Prostata, namentlich durch auffällige Prominenzen usw., Schnitte gelegt."

Mithin hat also der Autor in seinen Fällen nicht das gesamte Organ durchsucht, sondern an denjenigen Partien nur gewissermaßen Stichproben gemacht, welche nicht im Niveau des Samenhügels lagen. Dazu bemerke ich, daß ich bei meinen Untersuchungen da und dort auch einmal nur geringfügige Herde von Rundzellen im Zwischengewebe meiner Organe fand, aber gerade diese Befunde mich dann veranlaßten, das betreffende Prostata-Organ vollständig zu durchsuchen. Immer gelang es mir, irgendwo im Organ dann auch stärkere Veränderungen zu finden. Sowohl Ciechanowski wie ich haben angegeben, daß derartige Herde von Entzündungsprodukten zuweilen ganz peripher liegen und im Zentralteil nichts darauf hinweist. Es ist eben in solchen Fällen unbedingt nötig, das ganze Organ zu durchschneiden, ehe man über dasselbe ein Urteil abgeben kann.

Der Autor arbeitet seinerseits mit dem Begriff der Infiltration. Ich selbst hatte geflissentlich, um nicht hierher gehörige Fragen anzuschneiden, nur von Rundzellenansammlungen im Zwischengewebe gesprochen, verstehe aber darunter nur pathologische Befunde.

Ich komme nun zu den Veränderungen der Drüsensubstanz. W. betont (S. 285), daß er in 9 Fällen normale Verhältnisse angetroffen habe. Es erscheint mir wichtig, dazu zu bemerken, daß zu diesen 9 Fällen die 4 Kinder von 1—1½ Jahren gehören, welche unter den 25 untersuchten Fällen des Autors vorhanden sind. In den übrigen 16 Fällen hat der Autor pathologische Veränderungen der Drüsensubstanz festgestellt. In 13 Fällen fand er Eiter im Inhalt der Drüsen. In 12 fand er Erweiterung der Drüsenlumina, 8 mal bis zu dem Grad einer stark cystischen Ausdehnung.

Ist es nicht auffallend, daß unter diesen seinen 16 Fällen, wenn man die Fälle in seiner Übersichtsliste genau prüft, gerade auch seine 6 Fälle von Prostatahypertrophie enthalten sind? Auf diese Fälle von Prostatahypertrophie werde ich weiter unten noch zu sprechen kommen. Und ist es nicht auffallend, daß der Autor in 15 Fällen, wie oben zitiert ist, auch Herde von Rundzellenansammlung, wenn auch zum Teil geringfügige, gefunden hatte, also ziemlich in derselben Zahl, und daß es sich dabei in der Mehrzahl um dieselben Fälle handelt? Liegt es da nicht nahe — der Autor berührt das mit keinem Wort —, an eine Beziehung dieser Befunde zueinander zu denken?

Aber weder Ciechanowski noch ich hatten ja behauptet, daß unbedingt wo das eine vorhanden ist, das andere dann vorhanden sein muß. Es handelt sich eben um graduelle Unterschiede eines entzündlichen Prozesses, und schon Finger hatte angegeben, daß die glandulären Veränderungen auch allein ohne periglanduläre vorkommen.

Ich komme nun zu den Ausführungen des Autors über die Beziehung der Drüsenerweiterung zur Bildung der Vergrößerung der Prostata. Da muß ich zunächst darauf hinweisen, daß im Text seiner Ausführungen der Autor bei zwei bestimmten Fällen (11. und 15. S. 292) besonders betont, wie geringfügig da die Erweiterungen der Drüsenlumina gewesen seien. Er will gerade damit besonders begründen, daß keine ätiologischen Beziehungen zwischen stärkeren, interstitiellen Rundzellenansammlungen, Drüsenerweiterungen und Prostatahypertrophie beständen. Wie aber seine Übersichtsliste erweist, handelt es sich bei diesen 2 Fällen gar nicht um Prostatahypertrophie, Fall 11 ist ein 21jähriger junger Mann und Fall 15 ein 40jähriger Mann, letzterer ein Fall von purulenter Cystitis und Prostatitis. Also beweisen diese Fälle gar nichts, was den Standpunkt des Autors befestigen könnte. Trotzdem aber heißt es merkwürdigerweise im Text seiner Ausführungen weiter: „im Fall 11 bestand Prostatahypertrophie". Hier ist doch ein Widerspruch oder ein Irrtum des Autors vorliegend.

Im weiteren geht der Autor hinsichtlich der Frage der Beziehungen der Drüsenerweiterung zur Bildung der Prostatahypertrophie von seinen 6 Fällen von Prostatahypertrophie aus. Er leugnet diese Beziehung in 3 Fällen und sagt dazu: „In der Hälfte der von mir untersuchten Fälle von Prostatahypertrophie (8, 18, 20) gab die vorwaltende Entwicklung des Stroma vor dem Drüsenparenchym, dessen teilweise selbst starke Erweiterung (8, 18) gegenüber der Stromamenge nicht als bedeutungsvoll hervortrat, Veranlassung, hier die fibromuskuläre Form in der Hauptsache anzuerkennen." Der Autor beschreibt stellenweise auffallende Verminderung der Drüsensubstanz und große breite Streifen von kernarmen Bindegewebsfasern. Er bleibt den Beweis schuldig, daß es sich hier nicht um eine Bindegewebsbildung handelt, wie sie besonders Ciechanowski präzise und ausführlich gerade als Schlußprozeß der entzündlichen Vorgänge darstellt, mit Zugrundegehen von Drüsensubstanz.[1]) Aber außerdem notiert W. ja, wie oben schon bemerkt ist, selbst in seiner Liste: Bei Fall 8 stark cystische Erweiterung der Mehrzahl der Drüsen, ähnlich bei Fall 18 (teilweise stark cystische Erweiterung); außerdem auch bei Fall 22 alle Übergänge bis zur starken cystischen Erweiterung. Und bei Fall 7 sagt der Autor direkt selbst, wenn auch in subjektiver Schätzung, daß die stark

[1]) Ciechanowski sagt ausdrücklich, daß kleinzelllige Infiltration neben Bindegewebsherden bestehen könne und leugnet auch nicht eine gewisse Arbeitshypertrophie der Prostatamuskulatur (vgl. S. 270 und S. 279 in seiner Arbeit „Mitteil. aus den Grenzgebieten der Med. u. Chirurg." VII 1901).

cystische Erweiterung sicher bedeutungsvoll, wenn nicht ausschlaggebend als Unterlage der Vergrößerung sei. Bei Fall 20 fehlt über diesen Punkt der Drüsenerweiterung in der Übersichtsliste jede Notiz.

Das wären also 5 von des Autors 6 Fällen von Prostatahypertrophie. Was den letzten, 6. Fall betrifft, so ist derselbe allerdings sehr interessant, aber auch hier fehlt leider die Sicherheit, ob der Autor die ganze Drüse durchsucht hat. Ich verweise hinsichtlich dieses Falles auf meine demnächst an dieser Stelle erscheinende Arbeit.

Die oben bezeichneten 5 Fälle von Prostatahypertrophie sind also zusammen nicht ein Beweis gegen Ciechanowskis und meine Feststellungen, vielmehr sprechen sie eher für unsere Ansichten.

Im übrigen meine ich, daß zur Verteidigung eines die Ausführungen Ciechanowskis ablehnenden Standpunktes — von meinen Untersuchungen hier ganz abgesehen — ein umfassenderes und im einzelnen durch Serienschnitte gründlich durchsuchtes Material nötig ist.

Die wesentliche Ursache, die ganz bestimmte Lokalisation der entzündlichen Rundzellenherde an großen Drüsengängen und ihre Wirkungen an den stromaufwärts hinter denselben gelegenen Drüsengängen im einzelnen Fall festzustellen, ist nicht immer möglich, sicherlich zumeist nicht ohne Serienschnitte. Aber es existieren durch Ciechanowski präzise Befunde, welche den Zusammenhang dieser Veränderungen demonstrieren. Da im wesentlichen die Zufälligkeit der Lokalisation hier von Bedeutung ist, so ergibt sich daraus von selbst, daß nicht in allen Fällen, wo entzündliche Veränderungen der Prostata vorhanden sind, später eine Prostatahypertrophie sich entwickelt. Das stimmt ja auch mit den bekannten statistischen Angaben von Thompson über die Häufigkeit der Prostatahypertrophie.

Was die übrigen Bemerkungen des Autors über Pseudoinfiltration betrifft und über das genaue Einstellen des mikroskopischen Bildes, so findet er die Warnungen vor falschen Deutungen schon in der Publikation von Ciechanowski und in meiner eigenen. Mehrjähriges Arbeiten mit dem Material, genügende Vorsicht und genügend dünne Schnitte (der Autor gibt nirgends die Dicke seiner Schnitte an) lehren solche Dinge von selbst vermeiden.

---

2.

## Über die Veränderungen der kleinen Arterien bei Nierenerkrankungen.

Erwiderung an Prof. Dr. L. Jores.

Von

Dr. Ulrich Friedemann.

---

In seinem Werk über „Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose“[1]) unterzieht Jores meine Arbeit „Über die Veränderungen der kleinen

[1]) Wiesbaden 1903. J. F. Bergmann.

Arterien bei Nierenerkrankungen" (dieses Archiv Bd. 159 1900) einer scharfen Kritik. Obwohl ich mich seither ganz andern Arbeitsgebieten zugewandt und daher neue Erfahrungen über diesen Gegenstand nicht gesammelt habe, sehe ich mich doch genötigt, gegen die Joresschen Angriffe Stellung zu nehmen, da dieselben zum Teil auf einer irrtümlichen Auffassung meiner Anschauungen beruhen, andrerseits die Beweiskraft meiner Befunde meines Erachtens zu Unrecht bemängeln. Ich nehme zu dieser Entgegnung um so mehr Veranlassung, als ich auch in einer neueren Arbeit von Prym (dieses Archiv Bd. 177) den Anschauungen von Jores begegnet bin.

Die abfällige Beurteilung, die Jores in seinem Werk gerade meiner Arbeit zuteil werden läßt, ist um so überraschender, als von allen Autoren, deren Anschauungen über diesen Gegenstand Jores bespricht, die meinigen den Joresschen Vorstellungen bei weitem am nächsten stehen. Die histologischen Veränderungen an den hypertrophischen Arterien habe ich genau so beschrieben und gedeutet wie Jores. Desgleichen herrscht völlige Übereinstimmung zwischen uns in bezug auf die histologische Beschreibung und Deutung der Befunde bei der Arteriosklerose der mittleren und kleineren Gefäße, und wenn daher Jores meint, in meiner Arbeit bleibe nur ein Punkt übrig, in dem ich recht behalten werde, darin nämlich, daß die von mir als Hypertrophie bezeichnete „Veränderung in den kleinen Arterien der Schrumpfniere richtig gedeutet ist", so kann ich nur bemerken, daß ich gerade diesen Punkt als das wichtigste und wesentlich neue Ergebnis meiner Untersuchungen betrachte und daher am Schluß der Joresschen Kritik eigentlich eine vollständige Bestätigung meiner Ansichten finde.

Ein völliges Mißverständnis ist es dagegen, wenn Jores und neuerdings Prym behaupten, daß ich die Hypertrophie der kleineren Arterien als etwas für die Schrumpfniere Charakteristisches bezeichnet hätte. Da ich gerade darauf hingewiesen habe, daß diese Veränderungen lediglich einer erhöhten funktionellen Inanspruchnahme der Arterienhäute ihre Entstehung verdanken, so habe ich damit schon ausgesprochen, daß alle Momente, welche dazu führen, auch eine Hypertrophie der Arterien veranlassen können. So konnte ich denn auch bereits zeigen, daß in allen kleineren arteriosklerotischen Arterien neben den bindegewebigen und degenerativen Herden hyperplastische Vervielfältigung der elastischen Membranen zu beobachten ist, welche ich als kompensatorische Hypertrophie gedeutet habe. Ferner habe ich auch auf Fälle aus der Literatur hingewiesen und eine eigene Beobachtung hinzugefügt, aus der hervorging, daß die von mir als „reine Hypertrophie" bezeichneten Veränderungen sich auch an den kleineren Gehirnarterien fanden, wenn Nierenerkrankungen nicht vorlagen. In allen diesen Fällen handelte es sich um hochgradige Arteriosklerose der Aorta und größeren Gefäße. Auch hier konnte also die Hypertrophie auf erhöhten Blutdruck zurückgeführt werden. Eine große Anzahl von Fällen habe ich in bezug auf diesen Punkt aller-

dings nicht untersuchen können, da dies nicht direkt im Plan meiner Arbeit lag und ich aus äußeren Gründen dieselbe nicht zu weit ausdehnen konnte. Wenn daher ähnliche Beobachtungen, wie Jores meint, bei der Arteriosklerose häufiger zu machen sind, so kann ich darin durchaus keinen Widerspruch gegen meine Anschauungen erblicken, da ja bekanntlich der Blutdruck bei der Arteriosklerose häufig erhöht ist. Wenn dagegen Jores weiter behauptet, daß die von mir als Hypertrophie bezeichnete Veränderung bei der Arteriosklerose der kleinen Gefäße einen regelmäßigen Befund bilde, so steht er darin mit seiner eignen neueren Arbeit (dieses Archiv Bd. 178. 1904) im Widerspruch. Meint nämlich Jores damit, daß die Arteriosklerose der kleinen Gefäße stets rein nach dem hyperplastischen Typus gebaut ist. so widerlegt er sich selbst durch die Beschreibung der Veränderungen in den kleinen Nierenarterien, die nach seiner Ansicht namentlich in den Vasa afferentia vorwiegend degenerative Veränderungen aufweisen. Wollte er aber sagen, daß sich regelmäßig bei der Arteriosklerose die Hypertrophie der kleinen Arterien findet, so möchte ich bemerken, daß Jores selbst 3 Fälle (Fall 6, 7 und 8) anführt, in denen bei stärkster Arteriosklerose der Aorta und großen Gefäße die Hypertrophie in den kleinen Organarterien sich nicht fand. Auf S. 398 heißt es dann wörtlich: „Gewicht zu legen ist vielmehr auf den Umstand, daß ich bisher eine erhebliche und vor allem die Vasa afferentia ergreifende Arteriosklerose der Nierengefäße nicht angetroffen habe ohne nephritische Erscheinungen.“

Jores bestätigt also auch in seiner neuesten Arbeit die Ansicht, daß die von mir beschriebenen Veränderungen der kleinen Nierenarterien bei der Schrumpfniere besonders häufig sind.

Ein Unterschied besteht allerdings zwischen Jores und mir in bezug auf die Bezeichnung, die wir den gleichen Befunden beilegen, indem nämlich Jores die vor mir als reine Hypertrophie bezeichneten Veränderungen bereits als Arteriosklerose ansieht. Dies hängt mit den Anschauungen zusammen, die Jores über die Pathogenese der Arteriosklerose entwickelt hat, und ich muß daher ganz kurz auf diese Auffassung, soweit sie meine Arbeit berührt, eingehen.

Jores glaubt nämlich, daß die Arteriosklerose zunächst durch eine Blutdrucksteigerung bedingt sei, welche zur Hypertrophie der muskulären und elastischen Elemente der Arterien führt. Diese verfallen dann später infolge der dauernd gesteigerten Inanspruchnahme der Degeneration. Nach Jores sind also die einfachen Hypertrophien der Arterien bei der Schrumpfniere bereits als das beginnende Stadium der Arteriosklerose zu bezeichnen, dem das degenerative Stadium folgt. Diese Ansicht von Jores scheint mir nun bisher durchaus unbewiesen und auch nicht sehr wahrscheinlich zu sein.

Schon die klinische Erfahrung steht mit dieser einseitigen Auffassung der Ätiologie der Arteriosklerose im Widerspruch. Gerade bei zwei sehr häufigen mit Arteriosklerose kombinierten Krankheiten, der

Lues und dem Diabetes, wäre das primäre Vorhandensein eines gesteigerten Blutdruckes gar nicht zu verstehen.[1]) Ferner scheinen doch aber auch die knoten- und plaqueartigen Formen der Arteriosklerose in der Aorta der Joresschen Erklärung große Schwierigkeit zu bereiten.

Sodann machte mich aber auch Herr Prof. Benda darauf aufmerksam, daß die histologischen Befunde, auf die Jores seine Ansicht gründet, von andern Autoren nicht bestätigt wurden. Jores glaubt nämlich beobachtet zu haben, daß die fettige Degeneration stets an den elastischen hyperplastischen Schichten beginne und auch dort vorwiegend lokalisiert sei. Demgegenüber betont nun neuerdings Tomhorst,[2]) daß die fettige Degeneration meist auch in sehr starkem Grade die bindegewebigen Schichten der Intima befalle und überhaupt nicht in den elastischen Fasern und Lamellen selbst, sondern in der Kittsubstanz gelegen sei. Allerdings findet auch Tomhorst, daß man bisweilen die Fettröpfchen zuerst nur an der elastischen inneren Lamelle beobachte. Aber diese Tatsache ist meiner Ansicht nach einer ganz andern Deutung fähig. Da nach den neueren Anschauungen auch das Degenerationsfett aus der Blutbahn stammt, so ist es ganz selbstverständlich, daß es von außen her, also durch die Membrana elastica hindurch, in die Intima gelangen muß, und wir können daher aus der Tatsache, daß die äußern Schichten der Intima fetthaltig sind, noch durchaus nicht den Schluß ziehen, daß die innern Schichten nicht bereits degeneriert sind.

Auch Benda[3]) stellt sich auf den Standpunkt, daß die Degenerationen das Primäre, die hyperplastischen Verdickungen ein sekundärer Vorgang seien. In der Tat wäre ja auch das Zusammentreffen von Degeneration und Hyperplasie in den elastischen Schichten, wie Jores es behauptet, leicht im umgekehrten Sinne zu deuten. Der erhöhte Blutdruck wird nämlich erst dann zu einer Hyperplasie der elastischen Elemente führen, wenn er deren Elastizitätsgrenze überschreitet und so zu einer dauernden Lumenänderung des Gefäßes führen würde. Bekanntlich sind nun aber alle Einrichtungen des menschlichen Körpers, und namentlich des jugendlichen, so beschaffen, daß sie weit größeren als den physiologisch an sie gestellten Anforderungen zu genügen imstande sind. Ich finde es also nicht wunderbar, wenn bei ganz jugendlichen Individuen z. B. bei der Scharlachnephritis trotz erhöhten Blutdruckes die Vermehrung der elastischen Membranen nicht beobachtet wird. Ganz anders ist es dagegen, wenn mit fortschreitendem Alter die Elastizität der elastischen Häute gelitten hat. Dann muß eben durch Vermehrung ersetzt werden, was dem einzelnen Element an Leistungsfähigkeit abgeht. Daher ist es

[1]) Läßt sich bezüglich des Diabetes bestreiten. Vgl. dieses Archiv. Bd. 86, S. 319. Red.

[2]) Die histologischen Veränderungen bei der Sklerose der Pulmonalarterien. Inaug.-Dissertat. Marburg 1904.

[3]) Das Arterienaneurysma. Lubarsch-Ostertag 1904. Bericht über das Jahr 1902.

ganz natürlich, daß die hyperplastischen Verdickungen sich gerade an denjenigen Geweben finden werden, die durch degenerative Prozesse irgend welcher Art bereits ihre Elastizität eingebüßt haben.

Vorläufig glaube ich also, daß die Ansicht, nach der die Degenerationsherde in vielen Fällen das Primäre, die Hypertrophie der elastischen Elemente einen kompensatorischen Vorgang darstellen, der Meinung Jores' noch mindestens gleichberechtigt an die Seite gestellt werden kann. Natürlich soll damit nicht geleugnet werden, daß die übermäßig in Anspruch genommenen Gefäßhäute schädigenden Einflüssen besonders leicht unterliegen, und dieser Umstand erklärt vielleicht neben andern die große Häufigkeit der Arteriosklerose bei der Schrumpfniere. Daß dagegen die von mir als Hypertrophie gedeuteten Veränderungen der kleinen Arterien notwendigerweise in das degenerative Stadium übergehen müssen, läßt sich meiner Ansicht nach nicht beweisen, und ich halte es daher auch noch für richtiger, die Fälle, in denen die Veränderungen in den kleinen Gefäßen rein nach dem hyperplastischen Typus gebaut sind und Arteriosklerose der größeren Gefäße nicht vorhanden ist, als Hypertrophie zu bezeichnen, da diese Bezeichnung über den weiteren Verlauf, über den wir nichts Sicheres wissen, auch nichts präjudiziert.

Einen von dem meinen wesentlich abweichenden Standpunkt nimmt nun Jores allerdings in seiner neuesten Arbeit[1]) in bezug auf die ursächlichen Beziehungen zwischen Arterienveränderungen und Nierenerkrankung ein. Nach seiner Ansicht ist nämlich fast immer die interstitielle Nephritis eine Folge der Erkrankung der kleinen Arterien der Niere, eine Ansicht, die also der alten von Gull und Sutton sehr nahe steht.

Allerdings gibt Jores selbst zu, daß er die von mir vertretene Anschauung, daß der erhöhte Blutdruck die Gefäßveränderungen bedinge, nicht direkt widerlegen könne. Auch führt er aus, wie ich es bereits in meiner Arbeit ausgesprochen habe, daß die Hypertrophie der Arterien zu einer Circulationsstörung nicht führen könne. Wenn er trotzdem an seiner Ansicht festhält, so hat das wohl darin seinen Grund, daß er hierbei weniger Gewicht auf die hypertrophischen Gefäße, sondern auf die Degenerationen in den Vasa afferentia legt. Diese habe ich auch bereits beschrieben, sie aber zum Teil als Endarteriitis obliterans infolge des Zugrundegehens zahlreicher Glomeruli gedeutet. Hierzu wurde ich veranlaßt durch den Umstand, daß ich diese Veränderung meist nur in hochgradig verödeten Nieren fand, ferner durch das histologisch abweichende Bild. Dieses hätte eigentlich auch Jores zu derselben Ansicht bringen müssen, da doch nach seinen Anschauungen die Degenerationen in den hyperplastischen Schichten beginnen sollen, in den degenerierten Vasa afferentia aber auch nach der von Jores gegebenen Beschreibung die Vermehrung der elastischen Lamellen sehr selten ist. Demgemäß hätte also Jores nach der in seinem großen Werk gegebenen Beschreibung der Arteriosklerose und der Endarteriitis obliterans die Veränderungen der Vasa

[1]) a. a. O.

afferentia als Endarteriitis obliterans deuten müssen. Wenn ich mich nun auch auf diesen extremen Standpunkt nicht stellen will und gerne zugebe, daß auch wirkliche Arteriosklerose derartige Veränderungen machen könne, so glaube ich doch, daß gegen die Joressche Auffassung sehr schwerwiegend der Umstand spricht, daß sich sehr häufig in Schrumpfnieren eine starke hyperplastische Verdickung der Arteriae interlobulares findet, während die Vasa afferentia wenig oder gar nicht obliteriert sind.

Wie erklärt es ferner Jores, daß sich in einem Fall von Amyloidniere (Fall 13) und einem Fall von beginnender sekundärer Schrumpfniere (Fall 15) ohne Arteriosklerose der großen Gefäße und ohne Arteriosklerose der Vasa afferentia hyperplastische Intimaverdickungen an den Arteriae interlobulares fanden? Ich glaube denn doch, daß für diese Fälle der erhöhte Blutdruck die einzige Erklärung abgibt.

Auf die klinischen Bedenken, welche sich der Joresschen Ansicht entgegenstellen, will ich hier gar nicht eingehen, sondern das Ergebnis dieser Erörterungen nur dahin zusammenfassen, daß Jores selbst zugeben muß, daß die nach dem hyperplastischen Typus gebauten Gefäßveränderungen für die Entstehung der interstitiellen Herde bei der Nephritis nicht in Frage kommen können. Auf der andern Seite ist es ihm nicht gelungen, für seine Ansicht, daß die interstitielle Nephritis stets oder auch nur in der Mehrzahl der Fälle durch eine Arteriosklerose der Vasa afferentia bedingt sei, zwingende Beweise zu erbringen. Ich kann also die einheitliche Auffassung der Beziehungen zwischen Arteriosklerose und Schrumpfniere durchaus nicht als einen Fortschritt betrachten.

Vor allem aber muß ich der Ansicht entgegentreten, daß meine Anschauungen durch die Untersuchungen Jores, erst bewiesen worden seien. Ich betrachte es als das wesentlich neue Resultat meiner Untersuchungen, gezeigt zu haben, daß die Intimaverdickungen in den kleinen Arterien bei der Schrumpfniere häufig lediglich aus vermehrten elastischen Membranen bestehen und daß diese Veränderung eine funktionelle Hypertrophie darstellt. Ich habe ferner auf die gleichen Hypertrophien bei der Arteriosklerose hingewiesen und habe dieselben von den fibrösen Verdickungen histologisch und pathogenetisch abgetrennt. Wenn ich auch gern zugebe, daß die umfangreichen und ganz unabhängig von den meinigen entstandenen Untersuchungen von Jores gerade diese letztere Ansicht auf eine weitere Basis gestellt und auch sonst je eine Fülle neuer Tatsachen zutage gefördert haben, so muß ich doch bemerken, daß irgend ein neuer oder strikterer Beweis von Jores für meine Ansicht nicht erbracht worden ist und meine Befunde daher auch ohne die Joressche Bestätigung völlig zu Recht bestehen.

---

3.

# Über einen weiteren Fall von abdomineller Nebenlunge.

(Aus dem Pathologischen Institut zu Erlangen.)

Von

Dr. Adolf Seltsam, ehem. Assistenten des Instituts.

Bei der Sektion eines 9 Wochen alten, an katarrhalischer Pneumonie mit akuter Enteritis verstorbenen Knaben (S.-Nr. 320 1904 des P. A. I. E.) fand ich nach Herausnahme der sämtlichen Organe der Bauchhöhle dicht unter dem Zwerchfell links neben der Aorta resp. der Wirbelsäule eine ungefähr haselnußgroße Geschwulst von weißlicher Farbe, ziemlich fest verwachsen mit ihrer Unterlage. Bei der stumpfen Ablösung des lymphdrüsenartigen Gebildes wurde leider auf feinere Verbindungen oder Beziehungen desselben zu benachbarten Organen, Zwerchfell, Ösophagus usw. nicht geachtet, so daß lediglich die feste Adhärenz an der Unterlage, d. h. also den hinteren Zwerchfellschenkeln, betont werden kann.

Die kleine Geschwulst von annähernd kugeliger Form fühlte sich locker, weich elastisch an und zeigte auf dem Durchschnitt dieselbe grauweiße Färbung wie an der Oberfläche. Bei genauerem Zusehen ließ die Schnittfläche eine feinmaschige Struktur erkennen.

Die klinische Diagnose hatte neben den tödlichen oben erwähnten Krankheiten auf hereditäre Lues gelautet. Der allgemeine armselige Habitus des Kindes ließ in dem Gebilde eine tuberkulöse Lymphdrüse vermuten; der übrige Sektionsbefund gab für die makroskopische Erklärung des Gebildes keine Anhaltspunkte. Durch die mikroskopische Untersuchung der Leber und der Nieren konnte weder Lues noch Tuberkulose nachgewiesen werden.

Das mikroskopische Bild der in Formalinalkohol gehärteten und in Paraffin eingebetteten vermeintlichen Lymphdrüse bot nun einen überraschenden Befund: es handelte sich ohne Zweifel um einen in die Bauchhöhle dislocierten und daselbst bis zu einem gewissen Stadium der Entwicklung gelangten Lungenkeim.

Es wurden in zwei aufeinander senkrechten Richtungen zahlreiche Schnitte durch das Gebilde gelegt, so daß speziell der Zusammenhang desselben mit dem Zwerchfell, mit dem es bei der Sektion verwachsen erschien, deutlich zu Gesicht gebracht wurde. In der Hauptsache setzt sich das mikroskopische Bild aus dicht aneinander gereihten Hohlräumen von sehr variabler Größe und Gestalt zusammen, die von einem Flimmerhaare tragenden Epithelsaum ausgekleidet sind, der zum größten Teil stark in Falten gelegt und von der Wandung der Hohlräume abgehoben erscheint. Diese Fältelung der Epithelreihen ist mit Sicherheit als Artefakt anzusprechen, entstanden entweder bei der Loslösung der Drüse oder auch infolge Schrumpfung des umgebenden Stromas, da sich

nirgends in diese Epithelfalten Ausläufer des Stromas hineinerstrecken. Vereinzelt sind cystische Erweiterungen der Hohlräume zu beobachten: die häufig frei in denselben liegenden kreisrunden großen Zellen mit bläschenförmigem Kern sind wohl nichts weiter als abgestoßene und durch Flüssigkeitsaufnahme gequollene Epithelien.

Das die Lumina umgebende Stroma ist ein gefäßarmes Bindegewebe mit zahlreichen zelligen Elementen von embryonal-mesenchymatösem Charakter. Dasselbe ist durchzogen von spärlichen glatten Muskelfasern und, wie sich durch die Färbung nach Weigert darstellen ließ, zahlreichen zarten elastischen Fasern, die sich an der Basis der Flimmerepithelsäume zu deutlichen, die Hohlräume umfassenden Lamellen verstärken. Zu bemerken ist ferner ein größerer Nervenquerschnitt und ein großer, durch das ganze Präparat zu verfolgender, allmählich sich verjüngender Bronchiolus, dessen Wand aus Flimmerepithelien, Schleimdrüsen, Knorpelplatten und glatten Muskelfasern besteht, kurz den typischen Bau der Bronchialwand zeigt. Seinen größten Durchmesser hat der Bronchiolus an der dem Zwerchfell zugekehrten Fläche des Gebildes, woselbst er, wie es scheint, bei der Auslösung der Geschwulst quer abgerissen wurde. Das ganze Gebilde ist von einer zarten Bindegewebskapsel umhüllt, die nur an der Rückfläche, d. h. der Haftfläche am Zwerchfell von dem Bronchiolus durchbrochen erscheint. Am oberen Pol des Präparates dringt ein kleines Faszikel quergestreifter Muskelfasern vom Zwerchfell aus etwas zwischen die Hohlräume hinein, ohne jedoch die Bindegewebshülle zu eröffnen; die Hauptmasse der bei der Loslösung der vermeintlichen Lymphdrüse an derselben haften gebliebenen Zwerchfellmuskelbündel zieht jedoch parallel zum Rande der Geschwulst dahin, von derselben immer durch die beschriebene bindegewebige Kapsel getrennt.

Die Vermutung liegt nahe, den Bronchiolus gewissermaßen als Stamm des Lungenbäumchens aufzufassen, wenn es auch nicht gelang, dies mit Sicherheit am Serienschnitte nachzuweisen. Analog der Alveolenbildung bei der normalen Lungenentwicklung wären dann die geschilderten Hohlräume als durch Sprossung aus dem Bronchiolus entstanden zu erklären.

Eine Zusammenstellung und Besprechung der Literatur über Lungenmißbildungen geben Eppinger und Schauenstein in den „Ergebnissen der Pathologie“ von Lubarsch und Ostertag, auf die ich hiermit verweisen möchte. Danach finden sich mehrere Mitteilungen von accessorischen Lungen in der Brusthöhle, nur zwei dagegen von solchen in der Bauchhöhle. Diese letzteren von Vogel beschriebenen „Bauchlungen“ saßen dicht unter dem Zwerchfell zwischen Aorta und linker Nebenniere[1]). Sehr zu bemerken ist also jedenfalls der mit unserem Fall so völlig übereinstimmende Sitz der Gebilde. Auch die Struktur ist im allgemeinen die gleiche, nur

[1]) sie fanden sich bei einer 47- bezw. 28jährigen Frau.

kann man in unserem Fall noch nicht von richtigen Alveolen sprechen, da sich allenthalben Flimmerepithel findet, während Vogel von kubischen Alveolarepithelien spricht.

Vogel führt seine „Bauchlungen" auf Abschnürung von der Hauptlunge zurück, welcher Meinung Eppinger und Schauenstein entgegentreten, indem sie die von Vogel genau beschriebene selbständige Gefäßversorgung der Organe für unvereinbar mit einer Abschnürung halten und dafür eine selbständige unpaare dritte Lungenanlage annehmen, durch Ausstülpung aus dem abdominalen Teil des Oesophagus entstanden.

Meiner Meinung nach läßt sich jedoch aus dem Fehlen einer Gefäßverbindung mit dem Mutterorgane noch nicht der bestimmte Schluß ziehen, daß es sich bei diesen rudimentären Gebilden um eine selbständige überzählige, von dem normalen Organ getrennte Anlage handeln müsse; denn die von dem Mutterorgan unabhängige Gefäßversorgung darf trotz des Widerspruchs von Eppinger und Schauenstein sicher mit Recht analog den versprengten Milz-, Pankreas- und Nebennierenkeimen als eine sekundäre aufgefaßt werden. Die Annahme einer isolierten, aus dem Bauchteil des Oesophagus hervorgegangenen Lungenanlage läßt überdies die Tatsache des bis jetzt stets linksseitig beobachteten Sitzes solcher Organe unberücksichtigt und unerklärt.

Diese beiden Theorien über die Genese der „Bauchlungen", von denen keine näher begründet ist, lenken unseren Blick auf die zur Zeit der ersten Lungenanlage bestehenden embryonalen Lagebeziehungen der Lungen zum Herzen, dem Darm, der Brust- und Bauchhöhle. Da sehen wir nun vor allem, daß der vollkommene Abschluß der Brusthöhle gegen die Bauchhöhle erst relativ spät zustande kommt, nämlich gegen Ende des zweiten Monats; dagegen fällt die erste Lungenanlage schon in die dritte Woche. Sie bildet sich durch Ausstülpung aus dem kurzen Darmstück zwischen dem Schlundkopf resp. der letzten Schlundtasche und der um diese Zeit schon angedeuteten längsgestellten Magenauftreibung des Darmrohres. In der vierten Woche macht der Magen eine Drehung um seine Längsachse von links nach rechts, so daß, wie ein Frontalschnitt in der fünften Woche zeigt, die beiden Lungen nun einerseits dem Fundus, andererseits der kleinen Kurvatur aufliegen.

Das Herz, daß in der vierten Woche von der Halsgegend herab schnell tiefer rückt, füllt im Laufe des zweiten Monats bald die ganze Brusthöhle aus. Um diese Zeit (achte Woche) erst beginnen die mehr kaudalwärts um die Cardia herum dorsal von der Leber gelegenen Lungen hinter und neben dem Herzen sich zu erheben und zugleich stellt sich das Herz mit seiner Spitze nach links.

Die Bildung des Zwerchfells und damit der Abschluß der Brusthöhle von der Bauchhöhle kommt dadurch zustande, daß eine von dorsal zwischen Lungen und Urniere sich vorschiebende Falte allmählich mit dem ventralen Septum transversum verwächst und so die kreisförmige

Kommunikationsöffnung zwischen Brust- und Bauchhöhle immer mehr eingengt. Der völlige Verschluß derselben ist, wie bereits erwähnt ist, um die achte Woche erreicht. Daß sich diese immer enger werdende Kommunikationsöffnung normalerweise wohl exzentrisch nach links zu schließt, darf man wohl aus dem überwiegend linksseitigen Vorkommen der angeborenen Zwerchfellspalten entnehmen, die eben auf einen unvollkommenen Schluß des Zwerchfells zurückzuführen sind.

Aus der Betrachtung dieser entwicklungsgeschichtlichen Vorgänge ist nun hervorzuheben einmal die bis zur achten Woche bestehenden innigen Beziehungen der Lungen zum kardialen Teil des Oesophagus, dann der zugleich mit der Erhebung der Lungen in der achten Woche einsetzende Abschluß der Brusthöhle durch das Zwerchfell.

Das zeitliche Zusammentreffen der beiden letzteren Momente im Zusammenhalt mit der linksseitigen Exzentrizität des Zwerchfellschlusses und vielleicht auch der Bewegung der Herzspitze nach links lassen doch die Möglichkeit eines Abschnürungsvorganges recht wahrscheinlich erscheinen, und es würde so auch die Lokalisation dieser Mißbildungen in der linken Bauchseite ihre Erklärung finden. Solange wenigstens, als ein direkter Zusammenhang des Lungenbäumchens mit dem abdominellen Oesophagusteil, der bei Neugeborenen sicher noch darstellbar sein müßte, nicht nachgewiesen wird, ist meiner Meinung nach an der Theorie der Abschnürung von der Hauptlunge festzuhalten.

Die große Seltenheit der bis jetzt beobachteten, d. h. beschriebenen, Fälle von abdominellen Lungenbefunden rechtfertigt wohl an sich die Mitteilung jedes einzelnen Falles. Außerdem ist aber auch von dem weiteren Bekanntwerden des Vorkommens derartiger Bildungen zu erwarten, daß bei dem wohl immer zufälligen Auffinden solcher, sei es durch Lage oder Aussehen verdächtigen Gebilde durch eine zweckdienliche Präparation in situ der mutmaßliche Zusammenhang mit dem Oesophagus bezw. dem Zwerchfell nachgewiesen und damit auch die Genese dieser Mißbildungen einwandsfrei dargestellt werde.

## Literatur.

Lubarsch und Ostertag, 8. Jahrg. 1902. 1. Abt. S. 267ff.

Vogel, Zwei Fälle von abdominellem Lungengewebe. Dieses Archiv Bd. 155. 1899.

Schulze, Entwicklungsgeschichte.

4.

# Bemerkungen zu der Arbeit H. Küsters „Über Gliome der Nebennieren“.[1]

(Aus der Prosektur des k. k. Kaiser Franz Josef-Spitales in Wien.)

Von
Dr. Josef Wiesel.

In dieser Arbeit beschreibt H. Küster zwei sehr interessante Tumoren, die er nach genauer Untersuchung aller in Betracht kommenden Faktoren mit Wahrscheinlichkeit als den Gliomen nahestehende Neubildungen der Nebennieren erklärt. In Küsters erstem Fall handelte es sich um ein 14monatiges Kind, dessen rechte Nebenniere völlig in einem Tumor aufgegangen war, der aus Zellen bestand, die nur gut ausgebildete, runde, chromatinreiche Kerne enthielten, ohne dazugehöriges Protoplasma. Häufig fand sich ein Kranz von einer oder mehreren Reihen von Kernen ringförmig um eine freie Fläche gestellt, die aus einem feinfaserigen Netzwerk bestand. Dieselben Strukturverhältnisse fanden sich in den äußerst zahlreichen Lebermetastasen. Die linke Nebenniere zeigte an Stelle des Markes ein Gewebe, das seinem Aufbau nach erhebliche Ähnlichkeit mit dem des Tumors aufweist. Zwischen den Tumorzellen waren Reste von Mark sichtbar. Die Grenze gegen die Rinde ist nicht scharf, vielmehr dringen die Tumormassen zwischen den Zellreihen vor.

Fall 2, Mann unbekannten Alters, zeigte einen ähnlichen Bau des Nebennierentumors; außerdem fanden sich aber im Tumor größere Zellen mit spärlicher chromatischer Substanz und deutlichem Nucleolus.

Sowohl die genaue Beschreibung wie die Abbildungen der Küsterschen Fälle lassen aber eine Deutung zu, die von der von Küster gegebenen abweicht.

Es sei gestattet, in aller Kürze den Entwicklungsgang der Marksubstanz der Nebenniere zu rekapitulieren. Die Marksubstanz der Wirbeltiere stammt aus dem Sympathicus und gelangt in folgender Weise in die epitheliale Anlage der Nebenniere. Zu gewissen Embryonalperioden treten im noch außerhalb der Nebenniere liegenden Sympathicus, der bis nun nur aus Fasern bestand, reichlich Zellen auf, die sich als enorm kernreiche, völlig protoplasmalose Gebilde repräsentieren, zwischen denen das faserige Gewebe des Sympathicus lagert. Ich habe diese Zellen als „Bildungszellen des Sympathicus“ in meiner Arbeit „Beiträge zur Anatomie und Entwicklung der menschlichen Nebenniere“ beschrieben (Anat. Hefte 1902).

[1]) Dieses Archiv Bd. 180, 1905. S. 117 ff.

Diese Zellen wandern im Verlaufe der Entwicklung in die epitheliale Anlage der Nebenniere ein und gruppieren sich innerhalb derselben zu Formen, die rosettenförmig um die miteinwachsenden Nerven gelagert sind. genau so, wie es Küster in Fig. 2 abbildet. Diese rundlichen Gebilde habe ich in einer anderen Arbeit (Über die Entwicklung der Nebenniere des Schweines, besonders der Marksubstanz. Anat. Hefte 1900) als „Markballen" bezeichnet. Diese Zellhaufen wachsen dann zwischen den Rindenzellen durch bis ins Zentrum, wo die einzelnen Markballen miteinander mehr minder verschmelzen. Die sympathischen Bildungszellen stellen nichts anderes dar als embryonale Marksubstanz, also chromaffine Zellen, zu denen sie im Verlaufe des späteren Embryonallebens durch einen eigentümlichen Umbildungsvorgang werden, auf dessen Details ich auf die beiden oben citierten Arbeiten verweise. Alles Zellige im sympathischen Nervensystem entsteht aus den Bildungszellen: sowohl chromaffine Zellen — sei es als Marksubstanz, sei es als Paraganglien — wie auch sympathische Ganglienzellen.

Ich habe auch seinerzeit darauf hingewiesen, daß mit Abschluß des Embryonallebens durchaus nicht der Umbildungsprozeß der sympathischen Bildungszellen in definitive Marksubstanz abgeschlossen erscheint, sondern ausdrücklich betont, daß die bleibende Marksubstanz sogar fast ausschließlich das Produkt postembryonaler Entwicklung ist; mit anderen Worten: Wir finden bis in das Pubertätsalter, ja noch darüber hinaus in der Nebenniere — individuelle Verschiedenheiten sind die Regel — größere oder kleinere Mengen von sympathischen Bildungszellen, die sich in nichts von den Küsterschen Tumorzellen zu unterscheiden scheinen. Dazu kommt noch ferner, daß überaus häufig an der Unterfläche der Leber, manchmal sogar als Knötchen makroskopisch sichtbar, sich sowohl Anhäufungen sympathischer Bildungszellen im jugendlichen Alter bezw. chromaffiner Gewebe im späteren Lebensalter finden.

Ich halte demnach die beiden Küsterschen Tumoren — was aus allem, was wir über die Entwicklung und Topographie der Marksubstanz sowie der Paraganglien wissen, durchaus berechtigt erscheint, für Tumoren von Bildungszellen des Sympathicus. Als primär halte ich (Fall 1) den Tumor der rechten Nebenniere, der vielleicht aus sympathischen Bildungszellen hervorging, die mit solchen an der Unterfläche der Leber gelegenen in direktem Zusammenhang standen. (Solche Zusammenhänge zwischen Haufen von innerhalb und außerhalb der Nebenniere gelegenen sympathischen Bildungszellen sind überaus häufig.) Die Tumoren der linken Nebenniere würde ich am ehesten weniger als solche, sondern als besonders reich entwickeltes Material von Bildungszellen ansehen. (Mengen von sympathischen Bildungszellen, wie in Fig. 2 der Küsterschen Arbeit, sind normalerweise bei ganz jugendlichen Individuen und Foeten nichts Ungewöhnliches.

Auch Fall 2 ließe sich seinem Baue nach am ehesten als Tumor aus sympathischen Bildungszellen bestehend deuten. Die größeren Tumor-

zellen scheinen bereits zu definitiven Markzellen umgebildete sympathische Bildungszellen zu sein.

Es sei noch kurz darauf hingewiesen, daß erst jüngst Kretz in seiner „Pathologie der Leber“ (Ergebnisse der allgem. Pathologie und pathol. Anatomie des Menschen und der Tiere, Jahrg. VIII, II. Abteil.) dem Gedanken Raum gibt, daß bei einer Reihe von sarkomatösen und lymphosarkomatösen Lebertumoren des Kindesalters daran zu denken wäre, daß solche Neubildungen von den Bildungszellen des Sympathicus ausgehen.

---

## Druckfehler.

Auf S. 352 muß es in Anmerkung [3]) statt 1904 heißen: 1894.

---

# Inhalts-Verzeichnis

zu Bd. CLXXI—CLXXX[1]) des Archivs.

## I. Original-Aufsätze.

### A.



### B.



[1]) Um Wiederholungen zu vermeiden, werden in den Citaten nur die Zahlen der Bände der 17. Folge aufgeführt. Für die Zahl der Gesamtreihe der Bände des Archivs ist jedesmal CLXX hinzuzufügen.

## C.



## D.

## E.



## F.

## G.



## H.

## J.

### K.



### L.

## S.

## T.

---

# II. Sachregister.

## B.

## C.

## D.

## E.

## G.

**H.**

## I.



## K.

**M.**

## N.

## O.

## P.

**R.**



**S.**

## T.

### U.



### V.



### W.



### X.



### Z.

Dr. Max Koch.

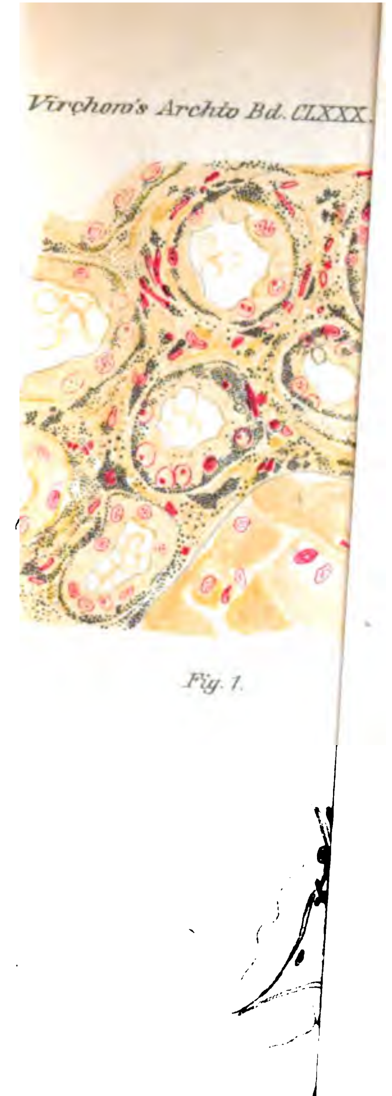
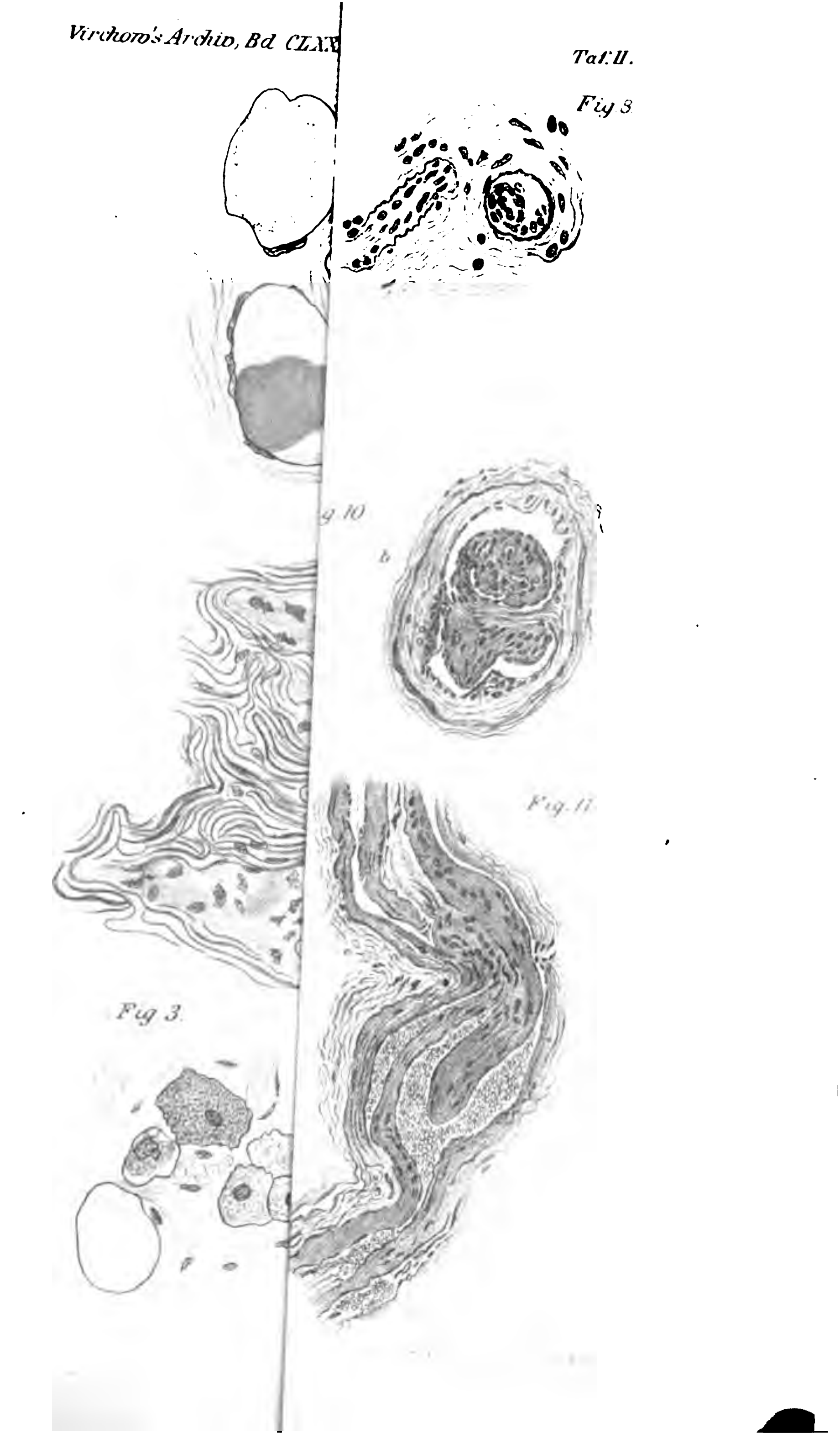


Fig. 1.

Fig. 3.


Virchow's Archiv, Bd. CLXX
Taf. II.
Fig. 8
g. 10
b
Fig. 11
Fig. 3.

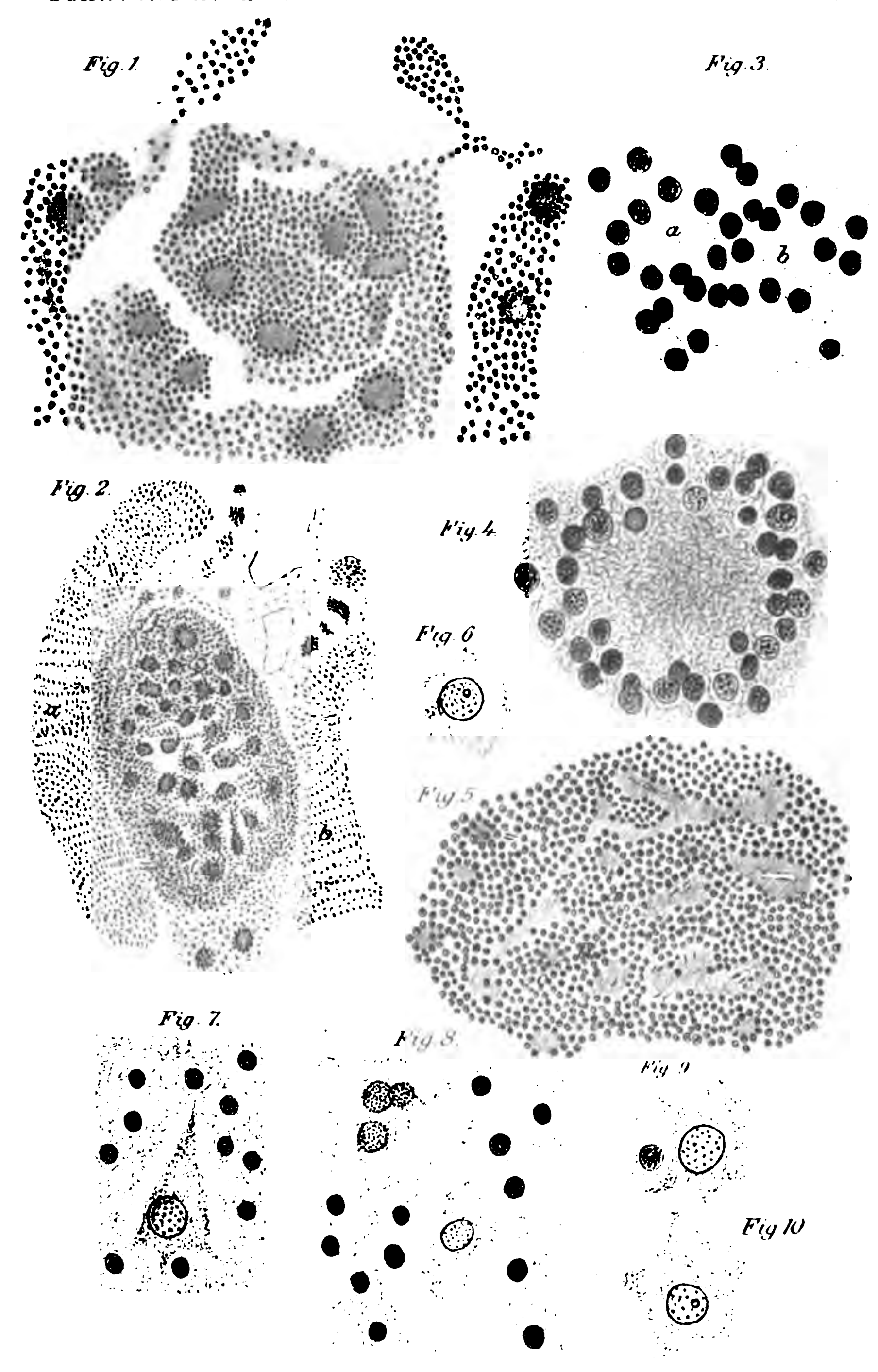

Fig. 1
Fig. 3
a
b
Fig. 2
Fig. 4
Fig. 6
a
b
Fig. 5
Fig. 7
Fig. 8
Fig. 9
Fig. 10

Fig. I.

d

c

a

b

c

d

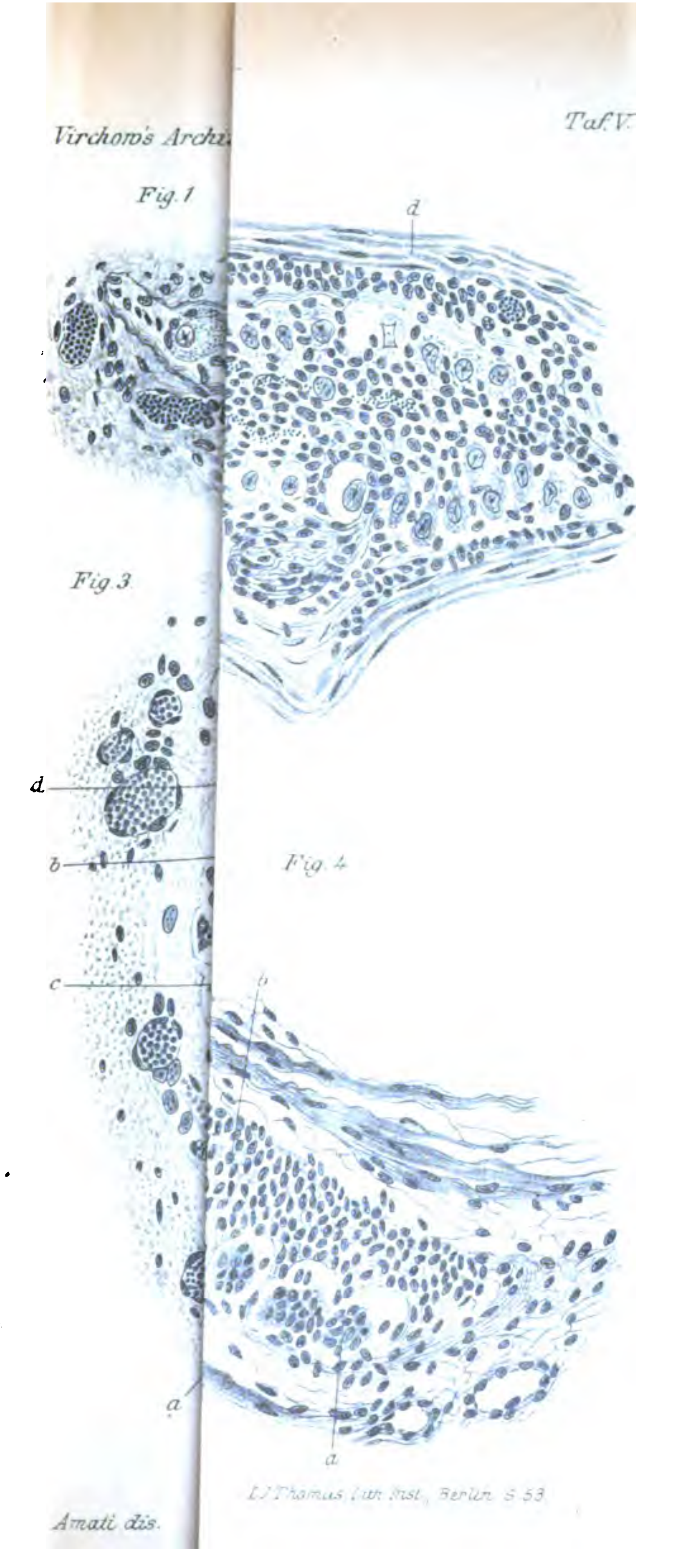
c

b

a

Fig. 5




Fig. 1
d
Fig. 3
d
b
c
a
Fig. 4
b
a
L.J.Thomas lith. Inst., Berlin S. 53.
Amati dis.


Virch
Taf. VI.
Fig. 11.
Fig. 12.
Fig. 14.
Fig. 5
b

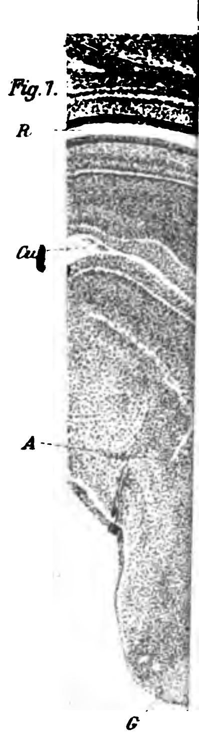

Fig. 1.
R
Cu
A
G


Fig. 3.

Fig. 1

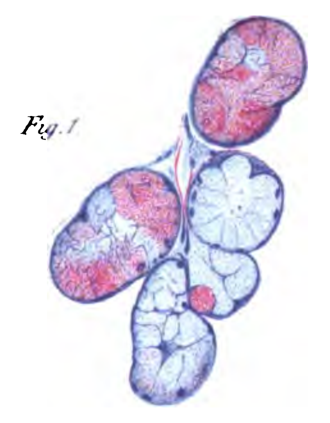


Fig. 2

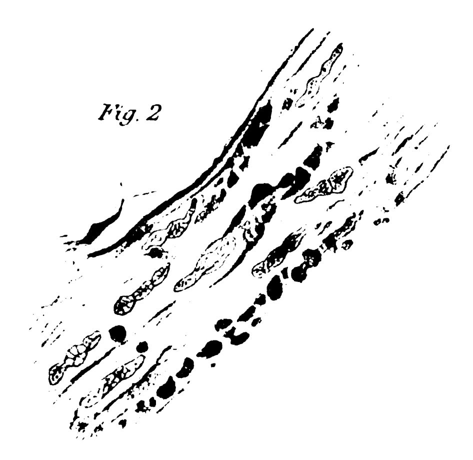


Fig. 3



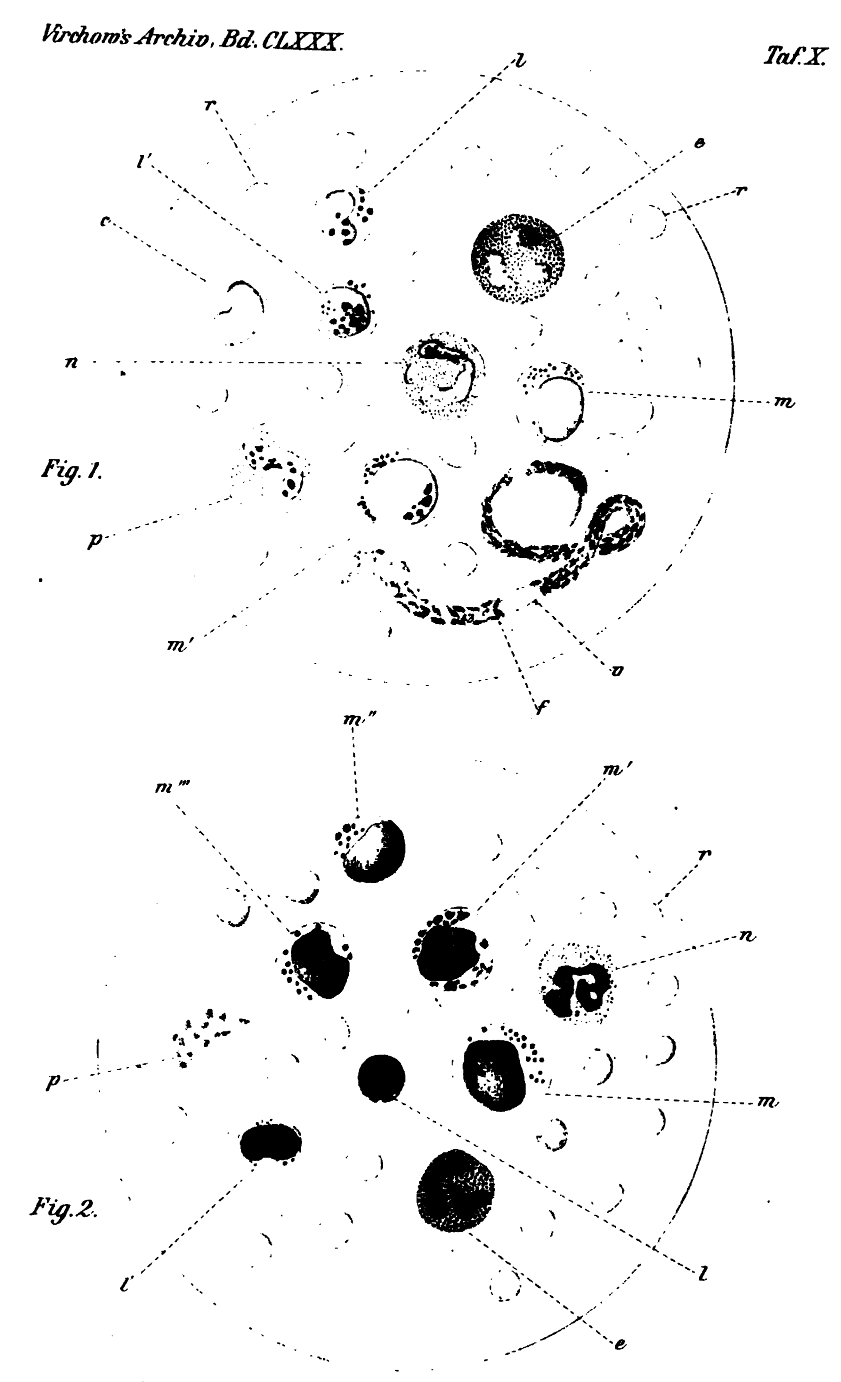
G Helbig gez. L.J. Thomas, Lith. Inst., Berlin S.53

*Virch*

*b*

*a*

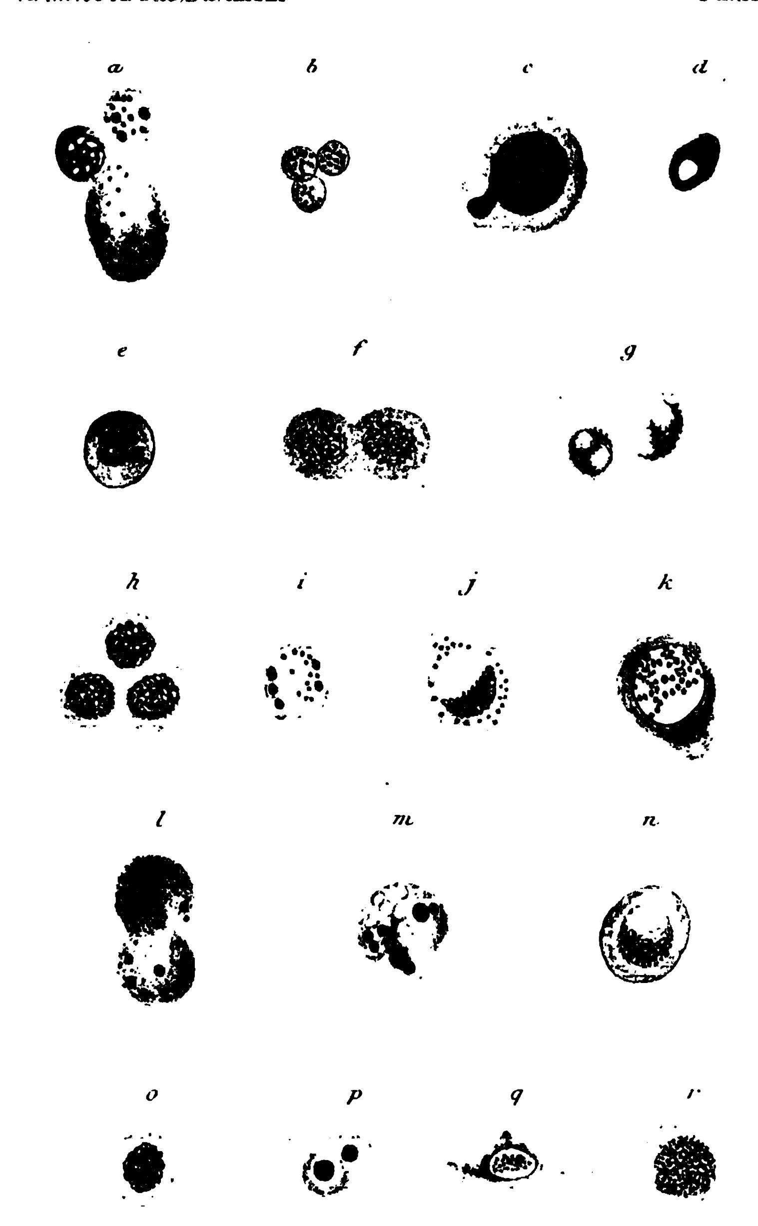
*c*




(Micr Reichert._Obj. immers. 1/12, Comp. ocular 6 Zeiss._

Levaditi del.

E. Laue, Lith. Inst. Berlin.




Matsuoka gez.

L. J. Thomas, Lith. Inst. Berlin S. 53

Fig. 6.



Fig. 7.



Inst. v H. Griebel Berlin S.W. 68.


Virchows
220232
QM1
V5
V.180



